UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE

FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 2

PREMIERE THESE

DETERMINATION PAR CALORIMETRIE DIRECTE DU METABOLISME DE BASE CHEZ LE RAT
Application à la diététique

DEUXIEME THESE

Proposition donnée par la Faculté

THESES

Présentées et publiquement soutenues
devant la Faculté de Pharmacie de Marseille
Le 1973

par

TRAN QUAN Huu

né le 15 Mai 1947 à Saïgon (SUD-VIETNAM)
Pharmacien
Diplômé de Pharmacologie
Diplômé de Phytopharmacie
Moniteur de Chimie

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE (Diplôme d'Etat)

Examinateurs de la Thèse

M. le Professeur J.C. DUMAZERT — Président
MM. les Professeurs J. MERCIER
A. CREVAT
Cl. GHIGLIONE — Assesseurs

TRAN QUAN Huu

Pharmacien
Diplômé de Pharmacologie
Diplômé de Phytopharmacie
Moniteur de Chimie

DETERMINATION PAR CALORIMETRIE DIRECTE DU METABOLISME DE BASE CHEZ LE RAT

Application à la diététique

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE

FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : C. GREBUS.
Assesseurs : J. PASTOR - A. CREVAT.
Attaché Principal, Responsable des Services Administratifs : C. AVENI.

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires : MM. MERCIER - VIGNOLI
Professeurs Titulaires :

Botanique et Cryptogamie	MM. PELLISSIER
Chimie	DUMAZERT
Chimie Analytique et Hydrologie	PASTOR
Chimie Biologique	REYNAUD
Chimie Générale	BARET
Chimie Minérale	MOURGUE
Chimie Organique	GHIGLIONE
Pharmacie Chimique et Législation Pharmaceutique	CRISTAU
Pharmacie Galénique et Matière Médicale	BERNARD P.
Pharmacologie Pharmaceutique	MERCIER J.
Physique	CREVAT
Toxicologie	VIALA
Zoologie et Microbiologie	GREBUS

Professeurs sans chaire :
MM. LANZA M. - ARNOUX A. - GAYTE-SORBIER
Maître de conférence agrégé honoraire :
M. GUILLOT J.
Maîtres de conférences agrégés :

M. BOVIS	M. GIRARDEAU	M. REGLI
Mlle BRIAND	M. GOUEZO	M. SOYFER
M. CANO	M. LUCCIONI	M. TIMON-DAVID
Mlle CREMIEUX	Mlle PAULI	

Chargé des fonctions de maître de conférences :
M. BALANSARD Guy

A MES PARENTS

En témoignage de ma reconnaissance affectueuse pour tous les sacrifices consentis et leurs conseils éclairés.

A MA FAMILLE

A MON COUSIN le Docteur VO TAN HUNG

En souvenir du début de nos études.

A MON MAITRE DE STAGE : Monsieur DORIER

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545820_0024

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur Jean-Christian DUMAZERT,
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a accueilli avec tant de bienveillance dans son laboratoire.

Qui nous a inspiré le sujet de notre thèse et nous a prodigué inlassablement ses précieux conseils au cours de ce travail.

Qui nous a fait le grand honneur de présider le Jury de notre Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre gratitude et de notre vive admiration.

A Monsieur le Professeur Jacques MERCIER

Qui nous a initié à la Pharmacologie et qui nous fait l'honneur d'accepter de juger notre travail.

A Monsieur le Professeur Aimé CREVAT

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos vifs remerciements pour avoir bien voulu accepter de faire partie de notre Jury de Thèse.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur Claude GHIGLIONE

Qui nous a initié à la Chimie.
Qu'il nous soit permis de lui exprimer nos sentiments respectueux et reconnaissants.

A TOUS NOS CAMARADES
ET A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE DE CHIMIE

En témoignage d'amitié.

INTRODUCTION

Le METABOLISME, considéré dans son sens le plus large, inclut toutes les réactions chimiques qui se produisent pendant la croissance, le développement et le maintien de l'état nutritif d'un individu ou d'un animal.

Les organismes reçoivent du dehors des aliments qu'ils dégradent, puis éliminent les produits de ces simplifications. Ils trouvent, accumulée dans ces aliments, une certaine quantité d'énergie chimique qu'ils transforment et qu'ils dépensent au dehors sous des formes diverses : chaleur, travail mécanique.

« Ils ont des besoins et font des dépenses d'énergie » (LAMBLING). Les dépenses d'entretien d'un organisme se présentent à l'étude sous deux aspects :

— aspect chimique (étude de la nature et étendue des réactions chimiques se produisant dans l'organisme, influence de l'environnement et de ses variations sur ces réactions).

— aspect énergétique (Etude des quantités d'énergie mises en jeu dans ces réactions).

A - LES METABOLISMES

Deux catégories de réactions chimiques peuvent être considérées :

— Les réactions produisant de l'énergie pour les activités vitales (réactions d'oxydation mesurées par la consommation d'oxygène)

— Les réactions « opératives » qui contribuent à ces activités.

Seules les réactions opératives seront approfondies pour établir le cadre des réactions énergétiques.

La nature et l'étendue des oxydations chimiques déterminent et sont à leur tour déterminées par les activités ou dépenses d'énergie dans l'organisme. Cette énergie apparaît sous deux formes :

— travail mécanique externe
— chaleur.

Pendant le travail musculaire, à cause de l'inefficacité des muscles moteurs, une grande partie de l'énergie apparaît sous forme de chaleur. Pendant le repos, elle apparaît intégralement sous forme de chaleur. Il apparaît ainsi possible d'estimer la production d'énergie à partir des réactifs impliqués dans ces réactions et leurs produits finaux.

LAVOISIER montra que la production d'une quantité donnée de gaz carbonique par l'animal ou par une bougie était accompagnée par l'évolution de la même quantité de chaleur environ.

Ceci démontrait le principe, subséquemment élaboré par HELMHOLTZ, que « la matière et l'énergie sont indestructibles ».

Au travers des investigations de LUSK et DUBOIS entre autres, il a été démontré que l'oxygène consommé, l'anhydride carbonique formé, et l'énergie dégagée par l'oxydation des produits alimentaires en gaz carbonique, eau et urée sont les mêmes si l'oxydation a lieu dans le corps humain, ou dans une bombe calorimétrique. Dans le corps, l'azote protéique n'est pas, bien entendu, oxydé en acide nitrique comme dans la bombe, mais incomplètement oxydé en composés oxydés de l'azote tel que l'urée.

L'énergie dégagée correspond cependant à celle calculée par différence entre la combustion des aliments et les composés azotés excrétés.

1) *Sources d'énergie*

L'énergie dont l'organisme a évidemment une besoin absolu, pour son maintien, pour sa croissance, pour son travail musculaire, pour ses sécrétions, pour ses synthèses biologiques et même pour son activité nerveuse, dérive de l'alimentation. Les trois grandes classes d'aliments : glucides, lipides et protides, sont toutes trois susceptibles de fournir à l'organime de l'énergie. La fonction essentielle du groupe des glucides est précisément celle d'un fournisseur d'énergie. D'autre part, le métabolisme

des lipides et des protides rejoint, pour ce qui concerne leur rôle énergétique, celui des glucides. Cette jonction s'opère au niveau du cycle tricarboxylique.

2) *Produits finaux*

Les produits finaux de l'oxydation complète des hydrates de carbone et des graisses sont : le gaz carbonique et l'eau.

Les protéines contiennent de plus de l'azote et des quantités moindres de soufre et de phosphore. L'azote est essentiellement excrété sous forme d'urée et d'ammoniaque ; le soufre sous forme d'acide sulfurique ; le phosphore sous forme d'acide phosphorique. Le gaz carbonique est excrété presque entièrement par le système respiratoire ; les produits d'oxydation de l'azote, du soufre et du phosphore essentiellement dans l'urine et l'eau en quantité variable par les poumons, la peau et l'urine. La totalité de l'oxygène nécessaire pour les gains d'oxydation parvient à l'organisme par les poumons.

3) *Régulation*

L'étude séparée des différents métabolismes conduit à une représentation déformée de ce qui se passe vraiment à l'intérieur d'une cellule, d'un organe, d'un être vivant. En effet, les séquences réactionnelles sont en réalité étroitement intriquées, le déroulement de l'une retentissant profondément sur celui de toutes les autres. Ces interrelations métaboliques sont des « carrefours » où s'entrecroisent les destinées des glucides, des lipides, des acides aminés, etc...

Ce jeu complexe implique l'existence d'un mécanisme de régulation, de contrôle, au niveau de la cellule elle-même et, pour les êtres pluricellulaires, à l'échelle de l'organisme entier. Dans la cellule doivent intervenir des modifications de l'équilibre physico-chimique : variation de pH, de perméabilité, échanges entre les organites cellulaires et le liquide cytoplasmique, dissociation ou association de complexes enzymatiques. Le rôle du noyau est probablement prédominant et nous avons dans la synthèse des protéines un exemple, encore incomplètement élucidé, de la façon dont les opérations doivent être « concertées ». Chez les êtres supérieurs, et plus particulièrement chez les Mammifères, il existe un contrôle nerveux et hormonal du métabolisme, dont on commence seulement à entrevoir la complexité.

La régulation générale du métabolisme chez les Mammifères est sous la dépendance de ce que l'on peut appeler un système neuro-hormonal, dont les hormones constituent les agents d'exécution.

On considère que les hormones interviennent en modifiant l'activité des enzymes, mais cette notion s'appuie davantage sur des déductions que sur des preuves expérimentales directes. Nous donnerons dans les paragraphes suivants un résumé schématique de nos connaissances actuelles.

a) **Métabolisme des glucides**

Le métabolisme des glucides est contrôlé par les hormones pancréatiques, hypophysaires et surrénales : insuline, facteur hypophysaire hyperglycémiant, glucagon, adrénaline, corticostéroïdes.

L'insuline est hypoglycémiante ; de nombreuses expériences in vivo et in vitro établissent son influence sur la transformation du glucose en glycogène par le foie et le muscle et sur l'utilisation du glucose.

On peut schématiser les résultats des constatations expérimentales de la façon suivante. Dans le foie ou le muscle d'un animal diabétique, la transformation du glucose extracellulaire en glucose-6-phosphate intracellulaire est considérablement réduite. D'autre part, le passage du fructose au fructose-1-phosphate et de là au fructose-6-phosphate qui est catalysé par la fructokinase spécifique, s'effectue normalement dans le foie diabétique. Enfin, en l'absence d'insuline, la transformation du fructose-6-phosphate aussi bien en acide pyruvique qu'en glycogène ne paraît pas entravée (de même d'ailleurs que la néoglucogénèse). Il s'ensuit que le blocage doit se situer entre le glucose et le glucose-6-phosphate.

Une première explication a été proposée : l'insuline favoriserait la réaction hexokinasique en s'opposant à l'action inhibitrice d'un facteur hypophysaire. Cependant, cette conception est actuellement controversée et l'on a envisagé une action sur la perméabilité cellulaire, qui rendrait possible la pénétration — et par suite la phosphorylation et l'utilisation — du glucose.

D'autre part, on a constaté que l'activité glucose-6-phosphatasique était accrue dans le foie diabétique, ce qui a pour effet d'augmenter la glycolyse aux dépens du glucose-6-phosphate et, en abaissant le taux de ce composé, de restreindre les possibilités de catabolisme par la voie des pentoses et la formation de $TPNH_2$

Le mécanisme de régulation de la sécrétion d'insuline est surtout humoral et dépend essentiellement du taux de la glycémie.

Le rôle de l'anté-hypophyse dans le métabolisme des glucides ressort de l'observation que l'hypophysectomie améliore considérablement le diabète des animaux pancréatectomisés (HOUSSAY). On en avait déduit l'existence d'un facteur « diabétogène » dont l'insuline aurait été un inhibiteur. En réalité, le problème est plus complexe et il semble bien que l'action de l'anté-hypophyse soit double. D'une part, l'ACTH stimule la cortico-surrénale, dont le rôle dans la néoglycogénèse sera envisagé plus loin ; d'autre part, l'hormone somatotrope possède effectivement une action « diabétogène » même chez l'animal normal. Elle paraît avoir aussi, dans certaines circonstances, un effet « glycostatique » que l'on attribue à la stimulation de la sécrétion d'insuline. L'existence d'un équilibre (sinon d'un antagonisme) hypophyso-pancréatique paraît donc bien établie.

L'adrénaline secrétée par la médullo-surrénale est hyperglycémiante : elle stimule la glycogénolyse dans le foie et les muscles en activant la phosphorylase responsable de la réaction. Sa secrétion est également commandée par le taux de la glycémie.

Le glucagon, polypeptide secrété par les cellules α des îlots de Langerhans, agit de même sur la glycogénolyse hépatique par l'intermédiaire de la phosphorylase.

La cortico-surrénale participe à la régulation du métabolisme glucidique par la production des gluco-corticoïdes ($_{11}$-oxystéroïdes : cortisone, cortisol, corticostérone...). Ceux-ci activent la néoglycogénèse, notamment à partir des acides aminés (il y a en effet simultanément une augmentation de l'excrétion azotée).

Les hormones tyroïdiennes ont sur le métabolisme glucidique une action indirecte : on considère qu'elles « découplent » les phosphorylations des oxydo-réductions, l'énergie étant ainsi « libérée » au lieu d'être convertie en une forme facilement utilisable.

b) Métabolisme des lipides

Les liaisons étroites entre les métabolismes glucidique et lipidique permettent de prévoir que les mêmes facteurs hormonaux entrent en jeu dans leur régulation.

L'insuline favorise la synthèse des acides gras à partir des chaînons bicarbonés et on a vu plus haut les explications possibles du mécanisme de cette action. Inversement, l'absence d'insuline accélère l'oxydation des acides gras. D'autre part, il semble au contraire que la synthèse du cholestérol à partir des mêmes radicaux acétyls ne soit pas stimulée par l'insuline.

Ici encore, les corticostéroïdes et, par leur intermédiaire, l'ACTH (et l'hormone somatotrope) se comportent comme des antagonistes de l'insuline et freinent le transport des graisses, mais on ignore l'identité de l'hormone responsable (hormone somatotrope, ACTH, autre facteur ?) et la nature de son action.

L'adrénaline et le glucagon joueraient un rôle dans le métabolisme des acides gras, à la fois directement et indirectement par leur action sur celui des glucides.

Le tissu adipeux est sous la dépendance des systèmes sympathique et parasympathique, le premier activant la lipolyse et le second favorisant la mise en réserve des graisses.

c) Métabolisme azoté

Nous retrouvons l'insuline parmi les facteurs hormonaux du métabolisme protéique : l'hormone pancréatique exerce en effet une action favorisante sur la synthèse des protéines, probablement en augmentant l'utilisation des glucides et la production de l'énergie nécessaire à la formation des liaisons peptidiques.

L'hormone somatotrope (ou hormone de croissance) antéhypophysaire provoque une rétention azotée, un bilan azoté positif et une augmentation des protéines de l'organisme. Elle élève le taux d'incorporation des acides aminés exogènes dans les protéines

et stimule la synthèse de la sérum-albumine dans le foie. Les hormones génitales mâles figurent aussi parmi les facteurs favorisant l'anabolisme des protéines.

Les corticostéroïdes, au contraire, et particulièrement les gluco-corticoïdes (11-oxystéroïdes) sont « catabolisants » : ils inhibent l'incorporation des acides aminés dans les protéines et accélèrent leur dégradation, mobilisent l'azote protéique de certains tissus (lymphatique, hépatique...), accroissent l'excrétion urinaire azotée et rendent la balance azotée négative, stimulent la formation de glycogène (néoglycogénèse) à partir de la copule carbonée des acides aminés glucoformateurs.

L'action directe des corticostéroïdes sur certaines réactions du métabolisme des aminoacides a pu être démontrée (oxydation de la proline, dégradation du tryptophanne par la tryptophanne-oxydase). On a envisagé aussi une action indirecte, soit antagoniste de celle de l'insuline, soit par l'intermédiaire des acides nucléiques : de nombreuses constatations expérimentales révèlent en effet l'influence des hormones cortico-surrénales sur le métabolisme nucléique ; mais il n'est pas possible actuellement d'en donner une description claire et cohérente.

B - ASPECT ENERGETIQUE. LES METHODES D'ETUDE DES BESOINS ENERGETIQUES

1) *Principe de la conservation de l'énergie chez les êtres vivants*

La source première de toute énergie chez les êtres vivants réside dans les différentes radiations solaires et l'assimilation chlorophyllienne est à la base de toute l'énergie potentielle que le règne végétal offfre au monde animal.

C'est à partir des constituants organiques que les animaux édifient à leur tour des tissus, utilisant l'énergie que la synthèse chlorophyllienne accumule dans les premiers.

Chaque gramme d'amidon formé dans la plante verte à partir de l'eau et de l'anhydride carbonique exige pour sa synthèse quatre calories environ. Inversement, lorsque ce glucide est détruit au cours du métabolisme et ramené à l'état d'eau et d'anhydride carbonique, il met à la disposition de l'organisme ces quatre unités de chaleur que précédemment la feuille verte avait emprunté aux rayons solaires.

« Toutes les découvertes de la physique et de la chimie biologique conduisent à cette conclusion qu'il n'existe pas pour les organismes d'autres sources d'énergie et qu'il y a équivalence entre la somme des énergies de modes divers (chaleur, travail mécanique...) dépensées par l'être vivant pendant un temps donné et la quantité d'énergie correspondant aux métamorphoses chimiques qui se sont accomplies dans les tissus de l'être pendant le même temps » (LAMBLING).

La notion de l'origine chimique de la chaleur animale remonte à l'expérience classique de LAVOISIER et LAPLACE, réalisant

pour la première fois la calorimétrie directe. Un cobaye introduit dans un calorimètre à glace fait fondre, par la chaleur qu'il dégage, un certain poids de glace pendant un temps donné ; il exhale pendant le même temps une quantité de CO_2 correspondant à un poids de carbone dont la combustion dans le calorimètre ferait fondre un poids de glace égal à celui qui a été effectivement mesuré. Voici les résultats de l'expérience :

Poids de glace fondue	341,08 g
Carbone du CO_2 exhalé	3,333 g
Poids de glace que ferait fondre la combustion de ce carbone	326,75 g

Le rapport des deux nombres est égal à 0,96 et la démonstration était éclatante. En réalité, cette égalité était la conséquence d'un concours heureux de circonstances, mais si l'on n'envisage plus actuellement les phénomènes de la même manière et si la doctrine de la combustion respiratoire s'est révélée erronée, le principe de l'origine chimique de l'énergie chez les êtres vivants, défini par LAVOISIER, demeure cependant intact.

Un nouveau progrès devait être réalisé quand BERTHELOT applique aux êtres vivants le principe de l'équivalence calorique des transformations chimiques, ou principe de l'état initial et de l'état final : dans le cas particulier d'un adulte en équilibre, c'est-à-dire qui ne varie pas de poids et qui ne subit pas de modifications appréciables dans son état, il conduit aux deux théorèmes suivants, énoncés par M. BERTHELOT (1879) et qui sont le fondement de la théorie moderne de la chaleur animale. Le premier concerne un organisme restant identique à lui-même et ne dépensant au dehors que de la chaleur ; le second s'applique au cas où il y a dépense de chaleur et de travail.

1° - La chaleur développée par un être vivant qui ne reçoit le concours d'aucune énergie étrangère à celle de ses aliments et qui n'effectue aucun travail extérieur pendant la durée d'une période à la fin de laquelle l'être se retrouve identique à ce qu'il était au commencement, est égale à la différence entre la chaleur de combustion de ses aliments (l'oxygène et l'eau étant compris sous cette dénomination) et celle de ses excrétions (eau et anhydride carbonique compris).

2° - La quantité de chaleur développée par un être vivant qui effectue des travaux extérieurs sans le concours d'une énergie étrangère à ses aliments et sans éprouver de changements appréciables dans sa constitution chimique peut être calculée par la différence qui existe entre la chaleur de combustion de ses aliments et celle de ses excrétions, diminuée d'une quantité équivalente au travail accompli.

Les mesures calorimétriques directes et indirectes ont démontré l'exactitude de ces principes, ainsi qu'il ressort des exemples suivants (ATWATER) :

Durée de l'observation	Différence entre la chaleur de combustion des aliments et celle des excreta en 24 heures	Chaleur recueillie dans le calorimètre en 24 heures
Sujet au repos :		
1 jour	2.304 Cal (ou kilocalories)	2.279 Cal
9 jours	2.118 Cal	2.136 »
35 jours	2.288 »	2.278 »
Sujet exécutant un travail (transformé en chaleur) :		
20 jours	3.669 »	3.656 »
Moyenne de 93 jours d'expériences (au repos et au travail) ...	2.719 »	2.716 »

2) *Méthodes d'étude des besoins énergétiques*

Pour étudier les besoins d'énergie de l'organisme, il est nécessaire de connaître les apports et les dépenses ; plusieurs méthodes sont utilisées que nous allons passer en revue :

— Méthode des bilans nutritifs
— Mesure de la dépense d'énergie par l'étude des échanges respiratoires : thermochimie respiratoire (par la détermination de la consommation d'oxygène et de la production de gaz carbonique)
— Détermination de l'évaporation de l'eau
— Détermination de la perspiration imperceptible
— Mesure de la dépense d'énergie par calorimétrie directe

a) **Méthode des bilans nutritifs**

Si l'on considère un sujet en état d'équilibre nutritif, dont le poids ne varie pas, il est théoriquement possible de déterminer exactement la quantité d'énergie qu'il a reçue, en mesurant la chaleur de combustion, d'une part des aliments ingérés, et d'autre part des excréta : la différence correspond au nombre de calories dont l'organisme a disposé pendant la durée de l'expérience.

Le problème se complique un peu si, ce qui est pratiquement toujours le cas, l'équilibre n'est pas maintenu. Mais le calcul reste néanmoins possible, car il suffit de déterminer le gain ou la perte de poids de l'organisme et de retrancher ou d'ajouter la quantité d'énergie correspondante. Sil y a eu, par exemple, mise en réserve

de 20 g de graisse, la chaleur de combustion de ces 20 g devra venir en déduction du nombre total de calories fournies par la ration ; si l'organisme dégrade une fraction de ses protéines tissulaires — ce que l'on constate en faisant le bilan de l'azote, l'azote excrété dépassant l'azote ingéré — le nombre de calories correspondant s'ajoutera au contraire à celui qui provient de l'alimentation.

Cette méthode, souvent appelée méthode des bilans, donne des résultats précis. Elle a cependant un double inconvénient : tout d'abord, du point de vue théorique, on admet à priori que le gain ou la perte de poids porte sur tel ou tel constituant des réserves ou des tissus de l'organisme ; les calculs ne reposent donc que sur une probabilité. C'est ainsi que toute augmentation de poids est attribuée à la mise en réserve de lipides et le nombre de calories à retrancher de l'apport alimentaire est calculé en conséquence. S'il en est ainsi dans la majorité des cas, il peut toutefois en être autrement sans qu'il soit possible de s'en rendre compte. L'incertitude est encore plus grande quand il s'agit de l'utilisation des réserves. En second lieu, la méthode a le défaut pratique d'être compliquée et de nécessiter des opérations longues et difficiles ; il faut en effet non seulement déterminer les chaleurs de combustion des aliments et des excrétions, mais préciser les quantités d'azote, de carbone, d'hydrogène, d'oxygène, gagnées ou perdues par l'organisme. Aussi a-t-on cherché un moyen plus simple qui permît des déterminations rapides et nombreuses.

Chaleur de combustion des aliments simples

Il semble au premier abord qu'il suffise de déterminer la chaleur de combustion des aliments à l'aide de la bombe calorimétrique. Mais il faut remarquer que, dans les mesures calorimétriques, la combustion est complète, tandis qu'il n'en est pas de même pour tous les aliments dans l'organisme : les glucides et les lipides arrivent bien au stade de CO_2 et H_2O, mais les protides subissent une dégradation incomplète ; l'azote n'est pas éliminé comme tel, mais sous forme de déchets plus ou moins complexes ; ammoniaque, urée, créatinine, acide urique ; le soufre, lui aussi, n'est qu'incomplètement oxydé. Pour les protides, il faut donc apporter aux nombres obtenus in vitro une première correction qui tienne compte de ces faits.

On a pu mesurer l'importance de cette correction de la façon suivante (RUBNER) : on nourrit un chien exclusivement avec de la viande pendant 7 jours , à la fin de cette période, les déchets urinaires et fécaux peuvent être considéres comme d'origine uniquement protidique et proviennent de la viande ingérée ; il suffit donc de déterminer la chaleur de combustion des excréta et de la retrancher de celle de la viande ingérée. On obtient ainsi un nombre que l'on a pu vérifier par calorimétrie directe chez des animaux recevant un poids connu de viande et de graisses ; les écarts expérimentaux se sont révélés très faibles.

Une seconde correction doit être apportée aux nombres théoriques fournis par la calorimétrie et, cette fois, elle s'applique aux trois catégories d'aliments. Il faut en effet tenir compte, non pas de la quantité d'aliments ingérés, mais de celle qui est absorbée et effectivement fournie à l'organisme. On calcule donc la digestibilité moyenne de chaque classe d'aliments : si la perte moyenne dans les matières fécales est de 5 %, la valeur calorifique sera également diminuée de 5 %.

Enfin, il existe des écarts appréciables entre les chaleurs de combustion des différents glucides, lipides ou protides. Or, on ne peut songer à préciser la nature et les proportions exactes de tous les composants de la ration ; on s'est donc contenté d'établir une moyenne, en tenant compte de la composition moyenne qualitative et quantitative d'une ration normale (RUBNER).

Le tableau ci-après donne les chaleurs de combustion moyennes par gramme d'aliments simples dans la bombe calorimétrique et dans l'organisme, la colonne de droite tenant compte de la digestibilité des aliments et indiquant les chaleurs de combustion nettes utilisables pour les déterminations courantes :

Classe d'aliments	CHALEURS DE COMBUSTION		
	dans le calorimètre	dans l'organisme	Corrigées
Protides	5,48 à 5,85 Cal	4,2 Cal	3,68 Cal
Lipides	9,23 à 9,54 Cal	9,3 Cal	8,65 Cal
Glucides	3,74 à 4,19 Cal	4,1 Cal	3,88 Cal

L'utilisation des valeurs calorifiques des aliments est simple et se prête aux recherches en séries, et bien qu'elle ne conduise pas à des résultats d'une très grande précision, l'approximation en reste très suffisante dans la plupart des cas.

Analyse des excreta

Si l'on n'est jamais sûr qu'un aliment ingéré soit brûlé dans l'organisme, on est au contraire certain que les excréta correspondent exactement à tout ce qui a été consommé. Connaissant la composition des excréta, on peut donc en déduire la quantité d'énergie mise à la disposition de l'organisme. Mais un calcul exact n'est possible que si l'on analyse complètement les excréta compte tenu de l'origine de chacun des déchets. Ce n'est réalisable ni pratiquement, car il subsisterait toujours un indosé important,

ni théoriquement, des aliments différents pouvant conduire au même déchet (par exemple, le CO_2 provient de la combustion des lipides, des glucides et des protides). On tourne la difficulté en déterminant les poids d'azote et de carbone éliminés et, en admettant que chaque gramme d'azote correspond à 6,25 g de protides consommés, et chaque gramme de carbone supplémentaire (défalcation faite du carbone protidique) à 1,307 g de lipides. Cette méthode comporte donc une part d'incertitude : elle ne tient pas compte de la dégradation des glucides par l'organisme et, par ailleurs, elle ne peut être utilisée qu'au cours d'expériences d'une certaine durée, l'élimination des déchets se faisant toujours avec un certain retard par rapport à la dégradation des aliments dans l'organisme.

b) **Thermochimie respiratoire ou Calorimétrie indirecte**

La combustion des aliments dans l'organisme s'accompagne d'un dégagement de chaleur dont l'intensité est propre à chacun d'entre eux. Dans les méthodes étudiées jusqu'ici on rapportait cette chaleur au poids de l'aliment consommé dont on obtenait ainsi la valeur calorique. ATWATER, BENEDICT, LUSK, et DU BOIS et leurs associés, par comparaison entre la calorimétrie directe et la calorimétrie indirecte dans des conditions variables, ont établi le fait que la production d'énergie de tous les animaux et de l'homme peut être estimée de façon précise à partir des mesures de la consommation d'oxygène et de la production de gaz carbonique.

Les appareils employés pour ces mesures sont de deux types en général : appareils à circuit fermé, ou appareils à circuit ouvert.

Dans les appareils à circuit fermé, le sujet respire de l'air enrichi en oxygène qui circule dans l'appareil et à partir duquel l'anhydride carbonique dégagé et l'oxygène absorbé sont mesurés gravimétriquement ou volumétriquement.

Dans ceux à circuit ouvert, l'air inspiré par le sujet à partir de l'air ambiant est expiré dans un récipient approprié pendant une période donnée à la fin de laquelle l'air expiré est recueilli et analysé.

On détermine ainsi la valeur calorifique ou coefficient thermique de l'oxygène et de l'anhydride carbonique. Dans certaines conditions standards de détermination du métabolisme basal, on peut n'utiliser soit que la consommation en oxygène, soit que la production de gaz carbonique. Pour cela, on suppose que le Quotient Respiratoire (QR = rapport du gaz carbonique dégagé à l'oxygène consommé, conventionnellement exprimé en volume par volume) est relativement constant. Mais il est bien évident que, les aliments ayant des compositions différentes, la valeur calorifique de 0_2 et CO_2 variera avec chacun d'eux. Le tableau ci-dessous (d'après MAGNUS-LEVY) donne les coefficients thermiques moyens de O_2 et de CO_2 pour les trois catégories d'aliments organiques.

Nature de l'aliment	Chaleur que dégage la combustion dans l'organisme de 1 g de l'aliment	Volume d'oxygène consommé par gramme d'aliment brûlé	Volume de CO_2 produit par gramme d'aliment brûlé	Quotient Respiratoire (valeurs moyennes)	Valeur calorifique de l'oxygène (chaleur produite par litre d'O_2 consommé)	Valeur calorifique de CO_2 (chaleur produite par litre de CO_2 exhalé)
PROTIDES	4,442	0,9661	0,7817	0,809	4,600	5,683
LIPIDES	9,461	2,0192	1,4273	0,707	4,686	6,729
GLUCIDES	4,182	0,8288	0,8288	1,000	5,047	5,047
	a (calories)	b (litres)	c (litres)	c/b QR	a/b (calories)	a/c (calories)

Des trois équations ci-dessous, on peut déduire les valeurs des QR correspondants aux trois classes d'aliments :

$C_6 H_{12} O_6 + 6O_2 \longrightarrow 6H_2O + 6CO_2$

Glucose

$2C_{51} H_{98} O_6 + 145O_2 \longrightarrow 98 H_2O + 102 CO_2$

Tripalmitine

$2C_{25} OH_4 O_9 N_{67} O_{81} S_3 + 532 O_2 \longrightarrow$
$67 CON_2 H_4 + 6 H_2 SO_4 + 269 H_2O + 433 CO_2$

Ovalbumine **Urée**

Il serait donc facile de calculer la dépense d'énergie connaissant le volume de CO_2 formé ou de O_2 absorbé si l'organisme ne consommait qu'une sorte d'aliments, mais il n'en est pratiquement jamais ainsi. On a résolu la difficulté de plusieurs manières. Parce que le CO_2 dégagé peut être plus facilement mesuré, et ce de façon plus précise que l'oxygène absorbé, les instruments employés pour évaluer le métabolisme basal par la seule mesure du CO_2 ont été quelquefois recommandés et mis sur le marché. Mais les valeurs calorifiques de l'O_2 sont très voisines pour les trois classes d'aliments, et il est possible, sans risquer une erreur importante de calculer une valeur calorifique moyenne de l'oxygène, en tenant compte de la composition normale de la ration. Et à cause de la nature des combinaisons chimiques dans lesquelles est impliquée le CO_2 in vivo, son élimination peut être influencée par les variations de l'équilibre acido-basique et par les perturbations respiratoires non reliées à une cause métabolique. Pour ces raisons, les méthodes reposant sur la mesure du gaz carbonique seule n'ont pas été acceptées par les auteurs les plus méticuleux.

Soit une ration de 100 g de protides, 400 g de glucides et 50 g de lipides : le coefficient moyen de l'oxygène sera de 4,83 calories et variera peu si l'on modifie même considérablement les proportions de glucides et de lipides. Il suffira donc de multiplier par le coefficient 4,83 le nombre de litres d'oxygène consommés pour avoir la dépense d'énergie pendant la période considérée.

Le calcul précédent ne donne qu'un résultat approché utilisable dans la plupart des cas. On arrive à une précision beaucoup plus grande en déterminant le Quotien Respiratoire et la quantité d'azote excrétée. Grâce à cette dernière, on calcule le poids de protides détruits et les volumes correspondants d'oxygène absorbé et de gaz carbonique exhalé ; on peut en déduire les échanges respiratoires dus à la seule consommation des glucides et des lipides, et l'étude du quotient respiratoire permet alors de déterminer exactement les proportions de ces deux sortes d'aliments utilisés à partir des valeurs de leur Quotient Respiratoire (0,707 pour les lipides et 1,00 pour les glucides). L'exemple numérique suivant montre la marche suivie dans une expérience de ce type :

Azote excrété par minute ..... 7,16 mg

Protéines détruites par minute ..... 7,16 x 6,25 = 44,75 mg

	O_2 absorbé	CO_2 exhalé	Q.R.
Echanges respiratoires totaux	252,6 cm^3	211,2 cm^3	0,836
Echanges respiratoires dus aux protéines détruites	43,2 cm^3	35 cm^3	
Différence = échanges respiratoires dus aux glucides et aux lipides	209,4 cm^3	176,2 cm^3	0,841

Un Q.R. de 0,707 correspond à 100 % de lipides et un Q.R. de 1 à 100 % de glucides ; un Q.R. de 0,841 correspond donc à 45,7 % de glucides et 54,3 % de lipides. Donc, sur les 252,6 cm^3 de O_2 absorbé :

43,2 cm^3 ont servi à oxyder des protéines en dégageant 199,6 Cal

45,7 % de 209,4 cm^3, soient 95 cm^3 ont servi à oxyder des glucides en dégageant ..... 483 Cal

54,3 % de 209,4 cm^3, soient 113,7 cm^3 ont servi à oxyder des lipides en dégageant ..... 532,8 Cal

La dépense totale d'énergie est donc de ..... 1.215,4 Cal

L'excrétion azotée ne peut être mesurée que pour une période d'au moins 24 heures et pour les expériences de courte durée, on est amené à considérer la fraction correspondante de l'azote des 24 heures et non la quantité réellement éliminée pendant l'expérience. Cette façon de faire implique des causes d'erreurs certaines et, dans les conditions normales, on ne risque pas d'erreurs plus grandes en admettant que 15 % de la dépense d'énergie sont couverts par les protides et 85 % par les glucides et les lipides. Enfin, les auteurs américains ont encore simplifié la manière de procéder : ils admettent, en effet, que pratiquement le Quotient Respiratoire ne dépend que de l'utilisation des glucides et des lipides ; il est donc facile de calculer une fois pour toutes les coefficients thermiques de l'oxygène correspondant aux différentes valeurs du Quotient Respiratoire, et le tableau ci-dessous donne les nombres ainsi obtenus par LUSK :

Qr Quotient Respiratoire	Valeur du coefficient	Qr Quotient Respiratoire	Valeur du coefficient
0,705	4,686 Cal	0,90	4,924 Cal
0,75	4,739 Cal	0,95	4,985 Cal
0,80	4,804 Cal	1,00	5,047 Cal
0,85	4,863 Cal		

Ainsi, dans l'exemple précédent, la dépense totale d'énergie que nous avons trouvée égale à 1.215,4 calories serait en admettant que 15 % sont couverts par les protides ..... 1.190,1 Cal
même dépense calculée suivant LUSK ..... 1.225,6 Cal
même dépense calculée à l'aide du coefficient 4,83 .... 1.220 Cal

On voit donc d'après les résultats des différents calculs que les écarts restent minimes par rapport à la valeur considérée comme la plus exacte.

La méthode des échanges respiratoires est sujette à certaines critiques. Elle ne tient compte ni de l'utilisation éventuelle, ni de la constitution des réserves et, ce qui est plus grave, les oxyda-

tions cellulaires et les échanges respiratoires ne sont pas simultanés, « car la ventilation pulmonaire, la composition gazeuse des milieux alvéolaire et circulatoire, dépendent essentiellement des épisodes de régulation du pH sanguin, secondairement seulement de la grandeur des combustions » (J. LEFEVRE). Enfin, la méthode nécessite l'empoi du masque et il en résulte des troubles respiratoires qui modifient les échanges et le quotient respiratoires.

Cependant, malgré les imperfections, elle reste très utilisée, car elle nécessite un appareillage relativement simple et se prête particulièrement bien aux déterminations en séries et aux recherches cliniques : c'est elle que l'on emploie pour la mesure courante du métabolisme de base ou dépense d'énergie minimum, correspondant au métabolisme du sujet à la neutralité thermique, et en dehors de tout travail musculaire ou digestif. D'autre part, avec toutes les méthodes précédentes, il est difficile d'étudier séparément les divers facteurs qui font varier la dépense d'énergie. En effet, pendant la période des 24 heures, la dépense d'énergie est sous la dépendance de toute une série de facteurs, veille et sommeil, mouvements et repos, alimentation et jeûne relatif, et il est difficile de mesurer nettement la part de chacun, puisqu'il est impossible d'annuler complètement l'effet des autres. De plus, sur une dépense de 24 heures de 2.000 calories environ, il arrivera que l'effet de certains d'entre ces facteurs sera à peine supérieur aux erreurs d'expériences, tandis que sur la dépense d'une période courte (une demi-heure), la variation observée pourra être de 15 à 20 %. Pour l'étude de beaucoup de problèmes, la mesure de la dépense d'énergie pendant de courtes périodes, telle qu'elle est réalisable par la méthode de thermochimie respiratoire, présente donc des avantages considérables.

Les appareils les plus employés pour déterminer la quantité d'oxygène consommé sont soient les oxygénographes de Krogh, de Benedict, à circuit fermé, soient les appareils type Laulanié, permettant de prélever des échantillons exactement mesurés de l'air inspiré et de l'air expiré.

Les calorimétries directe et indirecte ne sont comparables que pour un Q.R. d'environ 0,785.

b') **Métabolisme basal et eau**

On peut également estimer le métabolisme à partir de l'évaporation de l'eau à travers la peau, à partir de l'air expiré et à partir de la radiation à la surface du corps. En effet, on considère que si la température corporelle doit rester constante, comme elle l'est chez les homéothermes, la productioon de chaleur et sa dissipation doivent être égales. Ainsi, aussi longtemps que la température du corps restera constante, il sera possible de déterminer la production de chaleur par la mesure de la perte calorique. Dans les conditions de mesure du métabolisme, SODERSTROM et DU BOIS ont trouvé et ceci a été confirmé, que chez tous les sujets presque 24 % de la chaleur totale perdue

par le corps se fait par évaporation au niveau des poumons et de la peau sèche.

L'évaporation d'un gramme d'eau à 37° absorbe 0,581 Kcal de chaleur. Ainsi, on peut estimer le taux métabolique de la perspiration imperceptible qui représente la perte de poids du corps excrété ni par les urines ni par les fécès, dans des conditions où il n'y a pas de transpiration sensible. Elle comprend la perte de poids par la peau et les poumons, qui consiste en eau évaporée, et la différence entre la perte en gaz carbonique et l'absorption d'oxygène. Pour estimer le métabolisme basal ou métabolisme total, la mesure de la perspiration imperceptible est beaucoup moins digne de confiance que la mesure respiratoire ou calorimétrie indirecte. Son seul avantage est une large application en raison de la simplicité de l'appareillage et du procédé requis. Elle a été employée notamment par NEWBURGH et ses collaborateurs pour déterminer la consommation totale d'énergie de sujets dans la vie courante. Cette perte de 24 % en moyenne, produite par l'évaporation de l'eau, est sujette à des variations importantes même chez des sujets en bonne santé, et peut augmenter dans certaines maladies. Si la température corporelle des sujets change pendant l'examen, on introduit une erreur, puisque toute variation de température indique une différence entre la chaleur produite et la chaleur perdue. La transpiration rend nul le procédé. La sueur est un processus physiologique visant à augmenter la chaleur perdue par évaporation. Quand la transpiration commence, la proportion de chaleur perdue par évaporation peut augmenter très rapidement. De plus, la sueur peut couler et être absorbée par les vêtements et la literie, échappant ainsi à l'évaporation sur le corps.L'eau ainsi perdue en tant que liquide à partir de la peau n'a pas de valeur dans l'élimination de la chaleur. DU BOIS et HARDY ont également trouvé que le frisson ou le prétendu frisson altéraient les proportions de chaleur perdue par évaporation, irradiation ou convection. Cette méthode a donc peu de valeur clinique.

c) **Mesure de la dépense d'énergie par calorimétrie directe**

La calorimétrie directe constitue la méthode de choix pour l'étude de la dépense d'énergie ; c'est elle qui a servi de base à LAVOISIER pour étayer sa théorie de la combustion respiratoire. Elle consiste à placer le sujet dans une enceinte calorimétrique permettant de recueillir et de mesurer la chaleur dégagée par l'organisme pendant la durée de l'expérience. Elle échappe donc à toutes les critiques auxquelles sont soumises les méthodes précédentes et les résultats qu'elle fournit servent de référence. Elle a l'inconvenient de nécessiter une installation extrêmement compliquée, dont ne peuvent disposer que des laboratoires très spécialisés.

Ce sont surtout ATWATER et son école, aux Etats-Unis et J. LEFEVRE en France qui ont porté la calorimétrie directe à son plus haut degré de perfectionnement. Les chambres calorimétri-

ques américaines reposaient sur le principe des calorimetres compensateurs à eau : la chaleur produite par le sujet est absorbée par un radiateur de froid dans lequel circule un courant d'eau ; la temperature de la chambre reste constante et la chaleur dégagée peut être calculée d'après l'échauffement de l'eau ; une bicyclette fixe dont la roue arrière est un disque de cuivre tournant dans un champ magnétique permet les expériences sur le travail, celui-ci se trouvant transformé en chaleur.

La chambre de J. LEFEVRE est également un calorimètre à température constante, où la compensation est réalisée par une multitude de courants d'air froid. Un dispositif très perfectionné permet de mesurer le volume et l'échauffement de l'air — dont on déduit la chaleur dégagée par le sujet — de purifier l'air et en même temps de doser CO_2 et H_2O et enfin de régler automatiquement la température et l'état hygrométrique de la chambre. On peut donc connaître avec une très grande précision la déperdition de chaleur totale : celle-ci est en effet la somme de chaleur sensible, dégagée par le sujet, qui impressionne directement le thermomètre, et de la chaleur latente[1] qui a servi à évaporer l'eau éliminée pendant l'expérience par voies cutanée et respiratoire. Enfin, un dispositif ergométrique sert à l'étude du travail ; celui-ci n'est pas transformé en chaleur à l'intérieur de la chambre, mais enregistré à l'extérieur. L'emploi de cette chambre donne des résultats extrêmement précis et a permis une étude très délicate des échanges d'énergie.

C - DEPENSE MINIMUM D'ENERGIE : DEPENSE DE FOND OU METABOLISME BASAL

Chez l'homme à jeun et au repos complet, la dépense d'énergie prend une valeur minimum que MAGNUS-LEVY considérait comme « l'énergie strictement nécessaire à l'entretien de la vie » et qu'il appela dépense de fond ; KROGH a proposé le terme « métabolisme standard », cependant, les auteurs américains créèrent plus tard le terme synonyme de métabolisme de base ou métabolisme basal plus généralement adopté. Dès que l'organisme quitte l'état de repos et entre en activité, à la dépense de fond viennent s'ajouter les dépenses de fonctionnement.

En réalité, il ne suffit pas, pour arriver au minimum de supprimer le travail de la digestion et le travail extérieur, mais il faut également éviter la dépense d'énergie due à la réaction contre la température extérieure. Pour mesurer ce que J. LEFEVRE appelle l'énergie physiologique minimum, la véritable dépense de fond, il est donc indispensable de se placer au point de neutralité thermique.

---

(1) Cette eau est recueillie et pesée dans le dispositif de LEFEVRE et un calcul très simple permet d'en déduire la chaleur latente. Il suffit de multiplier le poids d'eau par 0,585 calorie (chaleur latente de vaporisation du gramme d'eau à la température du corps).

Dans la chaleur totale, LEFEVRE distingue en effet :

1° « La chaleur résiduelle de l'activité physiologique fondamentale, chaleur non réglable, véritable excrétion de calories, imposée à l'organisme par son service physiologique interne » ;

2° La chaleur fonctionnelle réglable que l'organisme produit pour résister au froid. On amène cette dernière à sa valeur minimum, en plaçant le sujet à la température où il n'a à se défendre ni contre le chaud, ni contre le froid, et c'est cette température qui constitue le point de neutralité thermique[2] : nous verrons plus loin comment on peut le réaliser.

Chez l'homme adulte, la dépense de fond est en moyenne de 1.450 Calories par 24 heures, soit à peu près 1 Calorie par kilogramme et par heure (pour un homme de poids moyen de 70 kg). Elle est constante, en général, dans les mêmes conditions, chez un même individu, mais elle varie sensiblement sous l'influence de facteurs individuels et de facteurs extérieurs.

La dépense de fond varie avec le poids et la taille des sujets. Si l'on compare des animaux d'espèces très différentes, on constate que la dépense de fond rapportée au kilogramme de poids varie considérablement, tandis qu'elle oscille entre des limites relativement étroites si on la rapporte au m^2 de surface corporelle.

Espèces	Poids	CALORIES PAR 24 HEURES	
		par kg	par m^2
Cheval	441	11,3	948
Porc	128	19,1	1.078
Homme	64,3	32,1	1.042
Chien	15,2	51,5	1.039
Lapin	2,3	75,1	776
Oie	3,5	66,7	969
Poule	2,0	71,0	943
Souris	0,018	212,0	1.188

Le fait est plus net encore, si l'on considère dans une même

[2] Le rayonnement de chaleur d'un homéotherme ne s'annule jamais puisque l'organisme produit continuellement de la chaleur, tout en maintenant constante sa température intérieure.

espèce, des individus de poids différents : deux cobayes réalisant cette condition ont à 30° exactement la même dépense de fond par mètre carré de surface, tandis que la dépense par kilogramme est nettement plus forte chez le petit que chez le grand. C'est ce que RUBNER et Ch. RICHET ont énoncé dans la loi des surfaces, suivant laquelle la production de chaleur par unité de surface corporelle serait sensiblement la même chez tous les homéothermes.

Cela s'explique aisément : en effet, c'est l'étendue de la surface qui régit la déperdition de chaleur, et, chez un petit animal, la surface corporelle est par rapport au poids relativement plus grande que chez un grand animal(*).

On exprime donc la dépense de fond ou métabolisme basal en Calories dégagées par mètre carré de surface et par heure. Il ne faut pas oublier qu'il n'existe pas de valeur normale du métabolisme basal, mais seulement des moyennes variables suivant l'âge et le sexe, et dont le tableau ci-dessous (DU BOIS) donne une idée. C'est à ces moyennes que l'on se réfèrera, sans oublier que les conditions expérimentales (en particulier l'impossibilité de savoir avec certitude si l'on se trouve exactement au point de neutralité thermique) et le facteur individuel doivent faire admettre des oscillations de 8 à 10 % en plus ou en moins des nombres considérés comme normaux.

Hommes	Calories par m^2 et par h	Femmes	Calories par m^2 et par h
de 20 à 50 ans	39,7	de 20 à 50 ans	36,9
de 50 à 60 ans	35,2	de 50 à 60 ans	32,7
de 77 à 83 ans	35,1		

La dépense de fond n'est pratiquement pas soumise aux influences externes ; on a signalé cependant les diminutions appréciables à la suite de restrictions alimentaires prolongées. Les variations pathologiques s'observent surtout au cours des affections de la glande thyroïde (augmentation dans la maladie de Basedow, diminution dans l'hypothyroïdisme).

D - DEPENSES DE FONCTIONNEMENT ET FACTEURS QUI L'INFLUENCENT

L'abaissement de la température ambiante, le travail musculaire, la digestion et en général toutes les activités de l'organisme entraînent une augmentation de la dépense d'énergie dont il y a lieu de préciser l'importance et le mécanisme.

(*) On sait en effet que les surfaces croissent comme les carrés alors que les volumes (ou les poids) croissent comme les cubes.

1 - **Action de la température extérieure**

Nous avons vu que si l'on mesure la dépense d'énergie d'un individu à des températures progressivement croissantes, on constate qu'elle passe par un minimum qui correspond à la dépense de fond. La température à laquelle ce minimum est atteint est ce que nous avons défini comme le point de neutralité thermique. Ce point varie suivant les conditions expérimentales : il est à 30° pour l'homme nu, à 24° pour l'homme vêtu légèrement, à 16° pour l'homme vêtu chaudement ; chez les animaux la neutralité thermique diffère beaucoup suivant les espèces et dépend de l'épaisseur de la fourrure, comme aussi de la taille de l'animal : 25° chez le chien, 30° chez le cobaye, 27° chez le pigeon, 30° chez la souris, 31° chez le bengali...

Le milieu dans lequel se trouve l'individu influe également sur le point de neutralité thermique : il s'élève quand la conductibilité du milieu pour la chaleur croît, quand on passe par exemple de l'air dans l'eau (33° au lieu de 30° pour l'homme nu).

L'abaissement de la température extérieure provoque une augmentation notable de la thermogénèse. Celle-ci est rapide et intense : dans un bain à 4,4°, un sujet a perdu 80 calories dès la première minute et au cours de 12 minutes de séjour, a produit 260 calories supplémentaires, soit 15 fois plus que sa production normale.

Une telle réaction ne peut se prolonger longtemps, mais l'organisme a néanmoins une faculté de résistance très grande au refroidissement que J. LEFEVRE a exprimée dans trois lois déduites des faits expérimentaux :

« a) La production calorique peut être triplée ou quadruplée d'une façon durable (pendant plusieurs heures) par le froid, sans perte de l'état homéotherme ;

« b) Mais si la réfrigération est intense, l'organisme finit par être forcé ;

« c) Cependant, il ne cède que par étapes, sa thermogénèse et sa température s'établissant sur des positions successives de défense contre l'invasion du froid ».

La puissance de réaction thermogénétique, l'énergie thermique maximum que l'organisme développe dans sa lutte contre le froid, constitue ce que l'on a appelé le métabolisme de sommet par opposition au métabolisme de base (GIAJA). Le rapport entre ces deux métabolismes — le « quotient métabolique » — varie, suivant les animaux, entre 3 et 4. Tous deux restent indépendants l'un de l'autre, par exemple, l'entraînement au froid élève le métabolisme de sommet et laisse intact le métabolisme de base, tandis que l'adrénaline peut au contraire augmenter celui-ci considérablement, et l'amener presque au niveau du premier. L'étude du quotient métabolique serait très précieuse pour déterminer la valeur physique des individus.

La loi des surfaces s'applique grossièrement à la thermogénèse de réaction contre le froid et, par exemple, les petits

animaux dépensent pour lutter contre l'abaissement de la température extérieure une quantité d'énergie beaucoup plus élevée relativement à leur poids que les animaux de grande taille. Mais ceci permet de prévoir que les écarts seront ici encore plus grands qu'au point de neutralité thermique où il n'y a pas de réaction contre la température ambiante. En effet, deux sujets de même surface corporelle peuvent avoir des capacités de réaction au froid, des « puissances thermogénétiques » très différentes et par suite, ils produisent dans les mêmes conditions de température des quantités différentes d'énergie calorique. D'autre part, les facteurs périphériques (en particulier la vasodilatation cutanée) ont une influence prépondérante sur la déperdition de chaleur chez l'homéotherme ; comme ils sont variables, la thermogénèse ne peut être constante.

Le mécanisme de la thermogénèse de résistance au froid paraît bien être double. Quand l'abaissement de température est notable, l'excès de chaleur produit est dû à une multitude de petites contractions musculaires involontaires qui constituent le phénomène du frisson ; il s'y ajoute souvent, d'ailleurs, des contractions musculaires volontaires. Pour certains auteurs, cette régulation mécanique ne serait pas la seule, et il faudrait faire intervenir notamment pour des froids moins intenses une régulation chimique, l'organisme ayant la possibilité d'augmenter ses oxydations cellulaires : l'organe responsable au premier chef de cet accroissement serait le foie qui est d'ailleurs toujours normalement le siège d'une production de chaleur intense.

L'existence de cette régulation chimique est discutée et ses adversaires attribuent aux seuls muscles la réaction thermogénétique ; celle-ci serait due tout d'abord à une augmentation du tonus musculaire, le frisson n'apparaissant que lorsque la température s'abaisse davantage ou pendant une période de temps plus longue.

Le type de réaction varierait suivant l'espèce animale considérée, et l'on peut distinguer : le type musculaire franc du chien, qui serait également caractéristique de l'espèce humaine — le type hépatique, sans frisson, du lapin, le type mixte, musculo-hépatique du porc. La réaction de type musculaire est à la fois beaucoup plus rapide et plus intense.

L'élévation de la température ambiante au-dessus du point de neutralité thermique détermine l'apparition d'une dépense d'énergie supplémentaire ; cette dépense de thermolyse est due à l'entrée en jeu des mécanismes de réfrigération : vasodilatation et accélération de la circulation au niveau de la peau, sudation ou hyperpnée chez les animaux dépourvus de sécrétion sudorale (chien). L'organisme ne peut en effet lutter contre le chaud en diminuant sa dépense de fond : il est obligé d'augmenter la thermolyse et il ne peut le faire qu'au prix d'un supplément d'énergie nécessaire au travail du cœur, des glandes sudoripares et des muscles respiratoires.

2 - **Action de l'alimentation**

Le passage de l'état de jeûne à l'alimentation mixte ordinaire provoque une augmentation de la dépense d'énergie. Soit un sujet dont la dépense de fond est de 1.600 calories, qu'il prélève sur ses réserves et ses tissus ; l'ingestion d'une ration correspondant à 1.600 calories va de pair avec une dépense de 1.800 calories, l'alimentation étant responsable des 200 calories supplémentaires. Le mécanisme de ce phénomène est double : il doit être attribué pour une faible part au travail que nécessite la digestion, mais surtout à l'action dynamique spécifique des aliments (RUBNER).

Action dynamique spécifique et isodynamie des aliments.

Les besoins minima de protides et de glucides étant satisfaits, le reste de l'énergie peut être fourni, à quelques restrictions près, par des proportions des trois catégories d'aliments variant entre de très larges limites. L'expérience montre que les aliments peuvent se substituer les uns aux autres en raison directe de leur valeur calorifique, ce qu'on exprime en disant qu'ils sont isodynames : les glucides et les protides, dont la dégradation dans l'organisme dégage respectivement 3,88 calories et 3,68 calories par gramme, peuvent se remplacer sensiblement poids par poids, tandis que les lipides, dont la chaleur de combustion dans l'organisme est de 8,65 calories par gramme, ne seront remplacés que par un poids supérieur de glucides et de protides : 1 g de graisse équivaut ainsi à 8,65/3,88 = 2,23 g de glucides et à 8,65/3,68 = 2,35 g de protides.

Immédiatement après un repas équilibré, la glycémie, l'urémie et les acides aminés sanguins, ainsi que les lipides sanguins augmentent, ce qui indique que l'arrangement des produits de la digestion ne se limite pas à leur absorption à partir du canal alimentaire. Par calorimétrie directe ou par calorimétrie respiratoire, la production de chaleur observée augmente de façon concommitente. C'est un fait bien connu depuis LAVOISIER que l'ingestion d'aliments provoque un accroissement de la consommation d'oxygène.

Cette augmentation de production de chaleur appelée « l'action dynamique spécifique » des aliments varie avec la nature de l'aliment donné. Elle est maximale avec les protéines, intermédiaire avec les glucides et minimale avec les lipides. Environ 2,5 % des lipides, 5 % des glucides et plus de 10 % de la valeur calorifique des protides sont utilisés pour arriver à l'action dynamique spécifique de l'aliment lui-même, et ont été appelés par BENEDICT et CARPENTER « le coût de la digestion ». Dans le calcul des besoins diététiques, DU BOIS recommande que 5 à 6 % du total des calories alimentaires soient ajoutés au régime équilibré d'un individu, 2 à 5 % si le régime est inférieur aux besoins caloriques et 6 à 8 % si le régime est libre et si plus de 12 % des calories sont d'origine protéique. Pour les régimes très riches en protides, la tolérance doit être 2 ou 3 fois supérieure. On pourra se référer aux revues de LUSK et WILHEMJ pour toutes

discussions générales de la nature et des causes de l'action dynamique spécifique des aliments.

L'action dynamique spécifique des aliments n'est pas une simple expression de l'énergie consommée pendant la digestion puisqu'elle peut être prouvée par certains aliments qu'ils soient donnés per os ou en intra-veineuse(dont les acides aminés). RAPPORT et BEARD ont estimé que l'action dynamique spécifique totale d'une quantité donnée de protéines pures (caséine ou gélatine) est de l'ordre d'importance de la somme des effets individuels de chaque acide aminé qui compose la protéine.

WILHEMJ a calculé que l'action dynamique spécifique des acides aminés simples est une fonction linéaire d'équivalents moléculaires d'acides aminés métabolisés. Il semble plus probable que l'action dynamique spécifique soit le résultat de la chaleur libérée par les réactions chimiques impliquées dans le métabolisme ou stimulées par le métabolisme intermédiaire des produits alimentaires. Dans le cas des acides aminés, LUSK a identifié cette action au métabolisme du produit désaminé ; notamment sa conversion en glucose. Une évidence plus récente indique que le procédé de désamination est plus important.

RUBNER établit à la suite de nombreuses expériences destinées à vérifier l'isodynamie des aliments qu'au point de neutralité thermique (33° chez le chien), il n'y avait plus équivalence énergétique entre les différentes catégories de substances de la ration. Alors que l'animal à jeun dégage pendant un temps donné 100 calories, si on lui fait ingérer une quantité de glucides, ou de lipides, ou de protides, correspondant théoriquement à ces 100 calories, l'animal doit encore prélever sur ses tissus un supplément respectivement égal à 5, 14 et 30 calories environ. Des études effectuées chez le rat par FROBES et SWIFT mettent également en évidence une action dynamique spécifique s'élevant à 32 % pour les protéines, 20 % pour les glucides et 16 % pour les lipides. Les résultats sont donc du même ordre que ceux de RUBNER, sauf pour les aliments glucidiques, auxquels correspond ici une dépense supplémentaire nettement supérieure. Chez l'homme, une alimentation protéique accroît de 26,8 % la dépense énergétique (RUBNER).

Cependant, si les mêmes expériences sont poursuivies loin de la neutralité thermique, on ne perçoit plus l'excès de calories dégagées et l'isodynamie des trois groupes d'aliments se retrouve sensiblement respectée.

A une température où l'animal doit nécessairement produire, en plus de sa dépense de fond, une certaine quantité de chaleur pour lutter contre le froid, le surplus de dépense énergétique en rapport avec l'action dynamique des protides, par exemple, servira à couvrir une partie de cette thermogénèse (TERROINE). L'isodynamie cesse si l'on se place au point de neutralité thermique ou si l'on augmente la proportion de protides dans l'alimentation. A la neutralité thermique, la production d'énergie est limitée à la

dépense de fond ; la « marge de la thermogénèse » (LAPICQUE) est supprimée et l'action dynamique spécifique n'est plus masquée. De même, lorsqu'on élève la quantité de protides de la ration, l'excès de calories dû à l'action dynamique spécifique arrive à dépasser la marge de la thermogénèse (RUBNER, TERROINE).

Dans les conditions ordinaires de régime et de température, les aliments sont isodynames, mais on conçoit qu'il puisse en être autrement sous un climat chaud et avec une ration riche en protides. « L'isodynamie n'est pas une loi de physiologie générale, elle s'applique par simple contingence » (LAPICQUE).

Le mécanisme de l'action dynamique spécifique a fait l'objet de nombreux travaux et de longues controverses et la question n'est pas encore tranchée. L'explication la plus satisfaisante est celle qu'a proposée G. SCHAEFFER. Faisant remarquer que ce qui définit l'extra-chaleur, c'est qu'elle provient nécessairement d'oxydations insubstituables à toutes celles qui se passent au niveau du métabolisme de base, cet auteur a émis l'hypothèse que le mécanisme primordial de l'action dynamique spécifique des protéines serait l'excitation du système nerveux sympathique par les amino-acides, dès que leur concentration dépasserait un certain seuil.

Cette excitation libérerait une ou plusieurs hormones (adrénaline) qui agiraient en augmentant les échanges dans le système de la thermo-régulation comme dans le cas du réchauffement, peut-être aussi en modifiant le mécanisme habituel de certains stades du métabolisme des protides. « Il n'est pas impossible, écrit G. SCHAEFFER, que l'adrénaline favorise la désamination oxydative aux dépens d'un autre type d'attaque des aminoacides ».

Les travaux de KEILIN et HARTREE ont effectivement mis en évidence l'existence d'un type d'oxydation secondaire, couplée avec la désamination oxydative qui ne peut libérer que de l'extra-chaleur, car elle est insubstituable à celles qui se passent normalement dans les conditions de dépense minimum.

Si on ajoute, en effet, de l'alcool éthylique, au cours d'un essai de désamination de l'alanine par la n-aminoacide déshydrogénase, en présence de catalase, au lieu de la consommation normale d'un atome d'oxygène par molécule d'acide aminé, on note une consommation double et on constate qu'il s'est formé de l'aldéhyde, ce que ces auteurs schématisent par les équations :

A l'appui de cette conception, SCHAEFFER signale que l'injection d'une substance sympatholytique comme le tartrate d'ergotamine entrave l'apparition des manifestations de l'action dynamique spécifique des protides et que la section ancienne des splanchniques entraîne une réduction considérable de l'extra-chaleur.

Cette théorie rendrait compte de tous les faits observés. La valeur de l'extra-chaleur dépendrait à la fois de la nature et de la grandeur de l'excitant d'une part, de l'état d'excitabilité du système sympathique de l'autre. Ainsi s'expliqueraient sa constance quand les mesures sont faites sur certaines espèces dans des conditions bien déterminées, son énorme variabilité, si on considère l'ensemble des expériences faites par de nombreux physiologistes sur des espèces variées, avec les protides les plus divers.

L'énergie produite par l'action dynamique spécifique des matières alimentaires ne peut être utilisée pour l'exécution d'un travail. Ceci fut démontré en premier par AUBNER, confirmé par ANDERSON, LUSK, BENEDICT et MURSCHELHAUSER. Ces auteurs ont montré que chez un sujet habitué au jeûne, avant et après ingestion de viande, la quantité d'énergie produite par l'exercice était la même ; mais que, après ingestion de viande, le métabolisme total était supérieur, la différence étant égale à l'action dynamique spécifique de la protéine. DOCK compara la consommation d'oxygène de différents organes de rats qui avaient reçu un régime contenant 74 % de caséine à celle de rats qui avaient subsisté avec des régimes variés. Parmi les organes examinés, seuls les foies des rats au régime riche en protéines consommaient beaucoup plus d'oxygène que ceux du lot de contrôle. De ces expériences, DOCK conclut que le foie était le principal ou le seul lieu de processus métabolique responsable de l'action dynamique spécifique des protéines.

L'action dynamique spécifique varie non seulement avec la nature des aliments, mais aussi avec l'état du sujet. On a dit, probablement de façon erronnée, qu'elle est réduite chez les malades présentant une obésité endogène. Il est évident que les protéines ont beaucoup moins d'effets après inanition ou privation protéique. MAC CAUN a trouvé l'action dynamique spécifique des protéines très réduite après huit jours de jeûne. Dans ce cas l'excrétion azotée n'était pas augmentée par l'ingestion de 350 g de viande en un seul repas. De même a été trouvée l'absence complète d'action dynamique spécifique après hépatectomie. L'expérience de MAC CAUN n'est pas nécessairement en contradiction avec celle de WILHEMJ, BOLLMANN et MANN où l'action dynamique spécifique était démontrée chez des chiens soumis au jeûne, après une injection intra-veineuse d'acides aminés.

EARLIER prétend que la thyroïde, l'hypophyse et les glandes adrénergiques influencent l'action dynamique spécifique de façon non substancielle.

Il est à noter que ni les lipides, ni les glucides ne peuvent remplacer totalement les protéines dans les régimes ou dans les mélanges métaboliques, car aucun d'eux ne contient ni l'azote nécessaire, ni le soufre, ni les acides aminés indispensables. Les animaux semblent être incapables de synthétiser certains acides aminés essentiels à partir de composés simples contenant de l'azote. Ils semblent également avoir une capacité limitée pour stocker les protéines en tant que telles.

Si un excès de protéines est donné quotidiennement à un animal bien nourri, un peu d'azote peut être stocké dans les premiers jours, mais à la fin l'équilibre azoté est atteint à nouveau. Quand le supplément en acides aminés apporté par les protéines alimentaires excède les besoins corporels, pour remplacer les protéines tissulaires, après désamination, cet excès est brûlé pour produire immédiatement de l'énergie ou est utilisé pour former des lipides et des glucides. Naturellement, il y a une exception à cette règle générale quand il y a une demande accrue pour la croissance ou la restauration des tissus. Dans ces circonstances, si les conditions sont favorables, les protéines sont retenues. Une rétention durable d'azote pour le dépôt de protéines dans le corps est alors habituellement interprétée comme une preuve de croissance ou d'une carence antérieure en protéines.

Si le régime donné à un individu contient un peu de protéines, mais pas suffisamment de calories pour former des glucides ou des lipides, les déficiences du régime sont suppléées par ses propres tissus. Puisque les stocks préformés de glucides et de lipides du corps sont limités, peu de temps après un tel régime, le pool métabolique consiste essentiellement en protéines et en graisses. Avec l'administration de quantités adéquates ou excessives de glucides, dans ces circonstances, la carence en protéines peut être minimisée, mais non abolie. Apparemment, l'organisme utilise les protéines de façon aussi économique que possible, quand leur apport est limité. Pour ces transformations que seules les protéines peuvent subir, l'organisme les dépense pour la production simple d'énergie, uniquement quand il n'y a pas d'autres combustibles valables. En l'absence de glucides exogènes, il est obligé de plus de fournir assez de glycogène pour maintenir les fonctions de production d'énergie et de transformations indispensables des glucides. Généralement, les lipides n'ont pas besoin d'être fournis, car ils peuvent être mobilisés à partir des dépôts de graisses. Même si ceux-ci sont épuisés, un métabolisme azoté minimum ne peut être atteint par l'administration unique de lipides qui ne peuvent remplacer les glucides. Mais, si de grandes quantités de lipides sont valables, seules de petites quantités de glucides sont requises pour compléter un maximum d'économie de protéines.

3 - Action du travail musculaire

Le travail musculaire accroît dans des proportions considérables la dépense d'énergie. Les mesures calorimétriques directes de ATWATER et de LEFEVRE, les mesures indirectes de ZUNTZ, ont permis de déterminer cette augmentation avec précision. Elle peut atteindre des nombres très élevés dans le cas d'un travail intense : un sujet de ATWATER a ainsi dépensé 9.314 calories en 24 heures, soit 7.514 calories dues au travail.

Le tableau suivant de ZUNTZ indique les dépenses correspondant à des travaux variés effectués par un homme de 70 kg dont la dépense de fond est de 65 à 70 Cal/h.

Nature du travail fourni pendant une heure	Nombre de calories ajoutées à la dépense de fond pour un travail d'une heure	Même résultat exprimé en centièmes de la dépense de fond
Marche de 3.600 m en terrain horizontal	144	215
Marche de 4.800 m en terrain horizontal avec 25 kg de bagage	285	420
Ascension de 300 m (pente commode 30 %)	147	220
Courses à bicyclette (expériences sur piste cimentée) :		
15 km en terrain horizontal	313	460
22 km » »	571	850
15 km » » et avec vent contraire de 10 m à la seconde	601	900

Les nombres ci-dessous se rapportent à la dépense d'énergie par 24 heures chez des ouvriers ou sportifs exécutant un travail fatigant :

	Calories
Equipe de rameurs américains	3.415
Laboureur anglais	3.655
Ouvrier de chemin de fer	4.304
Charpentier suédois	4.590
Scieur de bois d'Astrakan	5.105
Mineur de Tomsk	5.591
Laboureur du département du Nord	5.874
Equipe de football américaine	6.590

Le supplément d'énergie dépensé ne se retrouve pas en totalité sous forme de travail mécanique, pas plus que les autres moteurs, le moteur humain n'a un rendement quantitatif. Son rendement maximum est d'environ 30 %, c'est-à-dire que pour une calorie effectivement transformée en travail, il y en a un peu plus de trois dépensées par l'organisme(*). Ce rendement est très supérieur à celui des machines thermiques qui n'est que de 13 à 15 % et se rapproche de celui des moteurs à explosion, il varie beaucoup suivant les sujets, et chez le même individu, suivant les circonsces (fatigue, nature de l'alimentation, état pathologique...). L'entraînement l'améliore sensiblement, surtout en diminuant les mouvements inutiles.

Le métabolisme du travail, contrairement à celui du repos, diminue rapidement, quand la température extérieure s'abaisse et par suite, le travail est plus économique au froid qu'au chaud avec un minimum (véritable point de neutralité thermique du travail) vers 0°. Il s'ensuit que le rendement est supérieur aux basses températures, les calories supplémentaires « remplaçant » celles qui auraient été produites pour lutter contre le froid.

En résumé, dans les conditions ordinaires de vie, l'homme a besoin des quantités d'énergie suivantes :

CALORIES

	Homme	Femme
Repos complet	1.800 - 1.900	1.600 - 1.800
Sédentaire	2.200 - 2.400	2100 - 2200
Travail léger	2.400 - 3.050	2.500
Travail fatigant	3.300 - 3.800	3.000
Travail très fatigant	4.150 - 6.500	—
Gestation		2.500
Allaitement		3.000

Besoin d'énergie suivant l'âge

Avant 1 an : 100 calories par kg ; 1 à 3 ans : 1.200 calories ; 4 à 6 ans : 1.600 calories ; 7 à 9 ans : 2.000 calories ; 10 à 12 ans : 2.500 calories.

Jeunes filles — 13 à 15 ans : 2.800 calories ; 16 à 20 ans : 2.400 calories.

Jeunes gens — 13 à 15 ans : 3.000 calories ; 16 à 20 ans : 3.800 calories.

L'animal ne se comporte pas comme une machine thermique. La transformation de l'énergie chimique en énergie mécanique ne se produit pas en passant par l'intermédiaire de la chaleur et le rendement en est très sensiblement plus grand. Pour être transformée en travail, l'énergie chimique doit passer dans l'organisme par une forme intermédiaire que nous ne pouvons mesurer qu'indirectement sous forme de chaleur ; nous ne faisons du reste pas

(*) Dans les conditions ordinaires, ces calories supplémentaires servent à maintenir la température constante et couvrent ainsi une partie ou même la totalité de la marge de la thermogénèse.

autrement quand nous voulons étudier l'énergie chimique qui n'est pas non plus directement mesurable nous la faisons passer à l'état d'énergie thermique et c'est cette forme d'énergie que nous évaluons. La chaleur est, en quelque sorte un excretum de la vie rejeté par l'organisme comme le sont les matériaux usés : l'urée et l'anhydride carbonique.

L'étude du métabolisme des glucides montre que l'aliment prédominant du muscle est le glycogène : les dosages pratiqués sur un muscle au repos et après travail révèlent une diminution considérable du glycogène, et les expériences de CHAUVEAU sur le masseter du Cheval ont montré que la quantité de glucose qui disparaît du sang irriguant le muscle est trois à quatre fois plus grande pendant le travail que pendant le repos.

Au repos le quotient respiratoire du muscle isolé est notablement inférieur à 1 ; pendant l'activité le quotient respiratoire s'élève et reste très voisin de l'unité, ce qui indique une utilisation pratiquement exclusive des glucides ; si l'on opère sur un muscle provenant d'un animal à jeûn, le quotient respiratoire est nettement inférieur à l'unité. Chez l'Homme, on constate un quotient respiratoire égal à 1 au cours d'un travail de courte durée ; si celui-ci se prolonge jusqu'à la fatigue, le quotient respiratoire diminue, et l'abaissement est beaucoup plus rapide si le régime est riche en lipides que s'il est au contraire à prédominance glucidique. Il est donc bien évident que les glucides sont la principale, mais non l'unique source d'énergie du muscle normal.

Un animal à jeûn dont les réserves de glycogène sont presque épuisées, est néanmoins capable de travailler : l'énergie nécessaire est donc forcément fournie par les lipides. D'autre part, si dans les conditions ordinaires, le travail musculaire n'augmente pas l'excrétion azotée, les protides peuvent constituer, au moins partiellement la source de l'énergie exigée par ce travail : un animal pratiquement privé de réserves de graisses et recevant une ration exclusivement protidique, peut exécuter un travail important pendant très longtemps (expérience de PFLUGER).

4 - **Action du travail intellectuel, du travail glandulaire, de la croissance**

Aucune des méthodes de mesure des échanges d'énergie n'a permis de mettre en évidence une action, même légère, du travail intellectuel sur la dépense d'énergie. Ceci est confirmé par le fait que le métabolisme ne subit pendant le sommeil aucun abaissement.

Le travail des glandes constitue à peu près le quart de la dépense d'énergie de l'organisme au repos (BARCROFT). Le foie, les reins, le pancréas et les glandes salivaires exigent respectivement 19,7 - 4,0 - 1,7 et 1 % de la dépense totale ; quand les glandes sont en activité intense ces proportions augmentent encore.

La formation de tissus nouveaux chez l'animal jeune, la lactation chez l'adulte, entraînent une dépense supplémentaire d'énergie ; en effet, les matériaux fixés ne représentent qu'une fraction de la différence entre l'énergie fournie par la ration et celle que nécessite l'entretien de l'organisme ; le reste a servi à couvrir les frais de transformation des aliments en tissus vivants. On a ainsi calculé que chaque kilogramme de poids équivalait à 1.870 calories et avait nécessité une dépense supplémentaire de 1.500 calories (RUBNER). La réparation tissulaire chez l'animal adulte, a certainement une action analogue.

5 - **Autres formes d'énergie produites par les organismes vivants**

L'énergie thermique et l'énergie mécanique ne sont pas les seuls que l'organisme animal puisse fournir ; l'énergie électrique est accumulée et libérée en quantité importante dans les organes spéciaux de certains poissons (Torpille, Gymnote), à un moindre degré le fonctionnement des nerfs et des muscles donne également lieu à des phénomènes électriques. Enfin, certains animaux produisent de l'énergie lumineuse : tels sont le Ver luisant, la Luciole, la Pholade...

6 - **La consommation de luxe**

La notion d'une consommation de luxe est née de constatations de la vie courante : certains sujets absorbent des rations très abondantes sans présenter de tendances à l'engraissement et en n'effectuant pas un travail supérieur à celui que fournissent d'autres individus beaucoup moins alimentés ; d'autre part, on voit fréquemment au cours des cures d'amaigrissement l'augmentation de poids cesser pendant un certain temps, quoique la ration soit restée la même. L'organisme pourrait donc, dans certaines conditions, utiliser une quantité d'aliments bien supérieure à ses besoins réels.

Ces faits sont en réalité d'une interprétation souvent délicate. Il faut tout d'abord tenir compte de l'entraînement qui augmente le rendement du travail et peut ainsi faire apparaître entre deux individus des différences appréciables. Il y a également des sujets qui « agissent tout le long de la journée avec un luxe de mouvements que les travaux à accomplir n'exigent nullement » (LAMBLING). Aussi faut-il être très prudent avant de conclure et ne tenir compte que des faits bien établis. Ce qui est certain, c'est qu'une réduction prolongée de la ration, si elle ne descend pas au-dessous d'un certain minimum vital, provoque peu à peu une adaptation de l'organisme. L'expérience a montré qu'après un amaigrissement plus ou moins prononcé, en moyenne de 10 % du poids initial pour un adulte, l'équilibre se rétablit d'une façon plus ou moins prolongée. L'inverse est également vrai et une alimentation surabondante entraîne une augmentation passagère, souvent notable, de la dépense de fond.

BUT DU TRAVAIL

De notre très classique introduction, il ressort nettement que la meilleure méthode de mesure du métabolisme de base est la calorimétrie directe. Elle a malheureusement la réputation d'exiger un appareillage très compliqué dont ne peuvent disposer que les laboratoires très spécialisés. Ceci est exact dans le cas de son application à l'Homme, mais pour les petits animaux de laboratoire tels que le Rat, il nous est apparu que des inconvénients de cet ordre n'entraient pas en considération. Par ailleurs, les progrès récents dans les mesures et la régulation des températures par des méthodes électriques sont de nature à réviser ce point de vue jusqu'à envisager la possibilité de construire un calorimètre sensible et de conception relativement simple, particulièrement adapté à la mesure du métabolisme de base du Rat.

L'intérêt de disposer d'un tel appareil n'échappera pas aux physiologistes, aux pharmacologues, et aux diététiciens, ainsi que nous l'avons déjà souligné.

Aussi bien dans une première partie de nos recherches, avons-nous eu pour principal objectif de mettre au point un calorimètre susceptible de nous permettre de déterminer avec fidélité et précision le métabolisme de base chez le Rat.

Comme nous le verrons, ce premier but ayant été atteint d'une façon satisfaisante, nous nous sommes proposé d'étudier sur un plan intéressant essentiellement la diététique, les valeurs du métabolisme basal du Rat soumis à différents régimes alimentaires. Nous avons d'abord été amenés à étudier les valeurs du métabolisme de base chez le Rat normal maintenu à un régime complet et équilibré, ce faisant nous avons pu recueillir des données intéressantes en fonction de l'âge des animaux en prenant comme base le poids de ces animaux.

Il convient maintenant de préciser la nature des régimes que

nous avons étudiés. Nous distinguerons deux séries :

— La première est celle des régimes néfastes parce que déséquilibrés, à savoir : l'inanition protéique d'une part et d'autre part le régime hyperlipidique. On sait, en effet, que l'inanition protéique prolongée conduit inévitablement à la mort après un amaigrissement important et l'instauration d'un bilan azoté négatif. Nous avons pensé qu'il serait intéressant de suivre dans de telles conditions, les variations du métabolisme basal.

Par ailleurs, on sait qu'un régime hyperlipidique conduit à une issue fatale avec comme signe principal les dégénérescences stéatosiques des différents tissus et plus particulièrement du foie. Ici encore nous avons pensé qu'il y avait intérêt à observer les variations du métabolisme de base au cours de cette alimentation franchement hyperlipidique.

— La deuxième série des régimes que nous avons étudiés permet la survie des animaux en expérience. Ces régimes sont toujours constitués de telle façon que le besoin minimum en chacun des trois principaux métabolites (Glucides, Lipides et Protéines) soit toujours satisfait. Cette condition étant réalisée, nous nous sommes proposés d'étudier successivement les trois principaux régimes suivants :

a) Le régime hyperlipidique dont il vient d'être question précédemment,

b) Un régime hyperprotidique, et enfin

c) Un régime hyperglucidique.

Donc pour éviter toute confusion, nous précisons encore que dans le cas des trois régimes que nous venons d'évoquer, la dénomination « hyper » signifie que nous donnons aux animaux la possibilité d'absorber ad libitum soient des lipides, des protides ou des glucides, mais que dans chaque cas le besoin minimum en chacun des métabolites principaux est toujours assuré.

Il va sans dire que les régimes quels qu'ils soient ont une composition qui satisfait aux besoins reconnus en vitamines et en les différents sels minéraux.

Enfin, toutes les déterminations du métabolisme de base ont été effectuées en respectant les trois conditions exigées pour des mesures correctes, c'est-à-dire :

1° L'animal à jeûn depuis 24 heures,

2° A une température correspondant à la neutralité thermique (30° pour le Rat).

3° L'animal étant dans des conditions de repos aussi satisfaisantes que possibles.

Ainsi donc dans les pages qui suivent trouverons-nous :

a) La description et le fonctionnement du calorimètre que nous avons mis au point ;

b) Les résultats relatifs aux variations du métabolisme de base en fonction du temps pendant lequel ont été soumis les Rats aux différents régimes précisés ci-dessus.

RECHERCHES PERSONNELLES

A - CALORIMETRE POUR LA DETERMINATION DU METABOLISME DE BASE CHEZ LE RAT

Description et mode d'emploi

Le principe que nous avons utilisé est celui des calorimètres adiabatiques où l'on cherche à maintenir constante la température interne du calorimètre en réalisant un équilibre thermique entre un apport calorique et une déperdition calorique contrôlée.

L'apport calorique est évidemment le fait de la présence d'un animal dans l'appareil. La déperdition calorique contrôlée sera le fait de la circulation d'un courant d'eau entrant à la température contrôlée de 25° sous un débit parfaitement contrôlée.

Le schéma de l'appareil que nous avons mis au point est représenté par la figure 1. Au centre, nous trouvons l'habitacle de l'animal constitué par une cuvette rectangulaire en tôle mince d'aluminium dont les dimensions sont les suivantes :

Longueur : 180 mm
Largeur : 80 mm
Hauteur : 75 mm

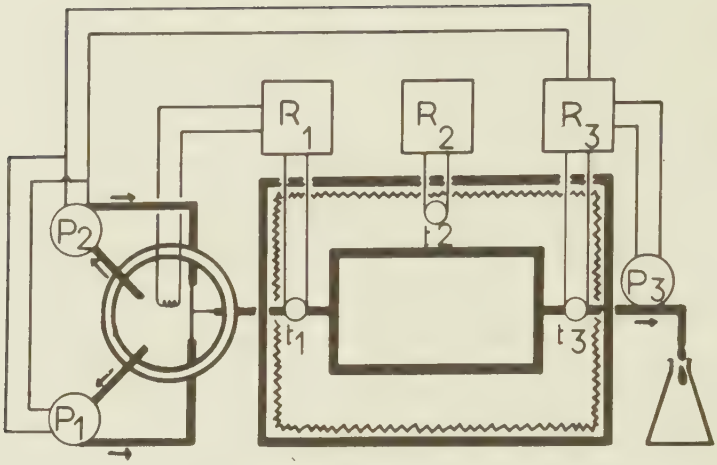


FIGURE 1. — Schéma du CALORIMETRE

Cette première cuvette est placée dans une seconde cuvette en plexiglass de telle sorte que l'intervalle entre ces deux cuvettes soit de l'ordre de 1,2 mm. L'intervalle ainsi réservé va permettre la circulation d'eau de réfrigération. Ce premier ensemble est isolé thermiquement par une enveloppe en polystyrène expansé d'épaisseur = 20 mm. Le tout est logé dans une enceinte thermostatée dont la température de 29° est maintenue constante à 1/10 de degré près grâce au thermomètre à contact (t_2) qui commande par l'intermédiaire du relais électromagnétique R_2, une résistance chauffante de 15 W/220 V, l'intérieur de l'habitacle a une température constante de 30° alors. L'habitacle et l'enceinte thermostatée sont évidemment fermés par des portes-couvercles isolées thermiquement. A ce sujet il est à noter que le couvercle de l'habitacle qui représente la sixième face d'un parallélipipède est conçu de telle sorte qu'elle est également le siège de la circulation d'eau. Ainsi les six faces internes de l'habitacle sont-elles soumises à l'action réfrigérante du même courant d'eau.

La source froide est constituée par un bac d'un litre et demi alimenté au moyen d'un système à niveau constant par de l'eau ordinaire (dont la température varie entre 12 et 22°), cette réserve d'eau est chauffée par une lampe électrique de 25 W immergée et la température de cette eau est maintenue constante grâce au thermomètre à contact (t_1) qui commande le fonctionnement intermittent de cette lampe par le relais électronique R_1. On voit que le thermomètre (t_1) est placé de telle sorte qu'il commande la température à l'entrée du calorimètre. Le couvercle en matière plastique de ce bac sert également de support à un petit moteur dont l'axe porte une hélice destinée à brasser l'eau. La circulation

de l'eau est assurée par deux pompes d'aspiration P_1 et P_2 dont le fonctionnement est contrôlé par le thermomètre à contact (t_3) de telle sorte que la pompe P_1 de faible débit (151 ml/heure) ne fonctionne que lorsque la température de (t_3) est inférieure à 29°, tandis que la pompe P_2 de débit supérieur (1.368 ml/heure) entre en fonctionnement lorsque la température par le thermomètre (t_3) tend à devenir supérieur à 29°.

Ceci nous amène à considérer l'installation d'une pompe. On peut utiliser une quelconque des micropompes péristaltiques actuellement très répandues dans les laboratoires pour alimenter, en particulier les colonnes à chromatographie ou encore pour distribuer des réactifs dans les appareils à analyse automatique. En ce qui nous concerne, nous avons construit un prototype de pompe inspiré d'un modèle américain, vendu sous le nom de « DELTA » par la firme Watson-Limited. En voici la description : une roue porte trois goujons disposés perpendiculairement selon un triangle équilatéral et dont le centre coïncide avec celui de la roue. Celle-ci est entraînée par un moteur synchrone tournant à une vitesse de 60 ou 80 tours/mn.

Un tube en caoutchouc au silicone est replié en U contre les trois goujons et tendu à l'aide d'un tendeur réglable. La rotation du moteur assure alors l'aspiration de l'eau thermostatée. Le perfectionnement que nous avons apporté consiste précisément dans l'utilisation du tendeur réglable qui permet de faire travailler la pompe dans les meilleures conditions et d'éviter une usure rapide du tube de caoutchouc qui est, par ailleurs, enduit de graisse.

Il faut insister ici sur l'importance primordiale de la régularité du débit d'eau. C'est pourquoi on s'attachera à régler très précisément le tenseur du caoutchouc de telle sorte qu'il soit tout juste tendu pour assurer, lorsque la pompe est à l'arrêt, toute fuite d'eau dans le circuit d'eau. On travaille ainsi sous un minimum de tension du caoutchouc, condition qui est la plus favorable à la régularité du débit et au minimum d'usure du tuyau.

Ainsi donc l'eau puisée dans la réserve d'eau froide thermostatée, draine les calories dégagées au centre de l'habitacle, est évacuée dans une fiole de capacité convenable et cela à la température de 29° contrôlée par le thermomètre de contact (t_3). Nous verrons que les mesures consistent à déterminer le volume ou le poids de l'eau recueillie pendant un temps déterminé. A cet effet, il faut donc disposer soit d'un chronomètre, soit d'un compteur de temps tel que un compte-tour accouplé à un moteur synchrone tournant à 60 tours/minute.

On notera la présence de la pompe P_3 qui assure une circulation d'air à 30° nécessaire à la respiration.

En principe, le mode d'emploi de l'appareil consiste donc à déterminer le poids de l'eau recueillie au bout d'un temps déter-

miné et connu, connaissant la température ($t_1 = 25°$) de l'eau à l'entrée du calorimètre et la température de l'eau sortant du calorimètre à une température également contrôlée ($t_3 = 29°$).

Néanmoins, on conçoit que trop de facteurs indéterminés influencent la diffusion des calories ; aussi bien cette dernière doit être affectée d'un coefficient constant et caractéristique de l'appareil utilisé. Ces considérations justifient la nécessité d'établir un étalonnage préalable de l'appareil. Cet étalonnage consistera à placer une résistance chauffante étalonnée, au cœur du calorimètre. On pourra ainsi établir une abaque de correspondance entre la puissance connue de cette résistance et le volume d'eau recueillie pendant une période de temps connue. Il sera évidemment avantageux de ramener par le calcul ce volume d'eau à une période de temps arbitrairement choisie, telle que une heure ou vingt-quatre heures.

A titre d'exemple, voici les résultats obtenus au cours d'un essai d'étalonnage :

TABLEAU I. — Puissance (en Cal./24 h) en fonction du volume d'eau recueillie au bout d'une heure (en ml).

Puissance en Cal./24 h	Volume d'eau en ml/h
30,09	447 447 445 446
17,20	256 258 256 257

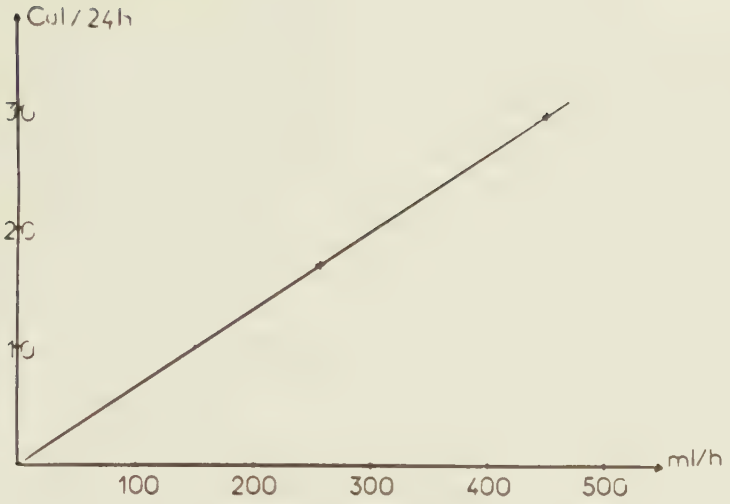


FIGURE 2. — Graphique d'étalonnage du calorimètre.

B - ETUDE DIETETIQUE

a) **Variations du métabolisme basal en fonction de l'âge chez le rat soumis à un régime complet et équilibré**

Nous avons étudié le métabolisme basal chez un grand nombre de Rats blancs normaux, nourris de totaliment ad libitum et nous avons reporté les différentes valeurs du métabolisme de base en fonction du poids des animaux, ce qui revient à tracer la courbe du métabolisme basal en fonction de l'âge de ces animaux (fig. 3).

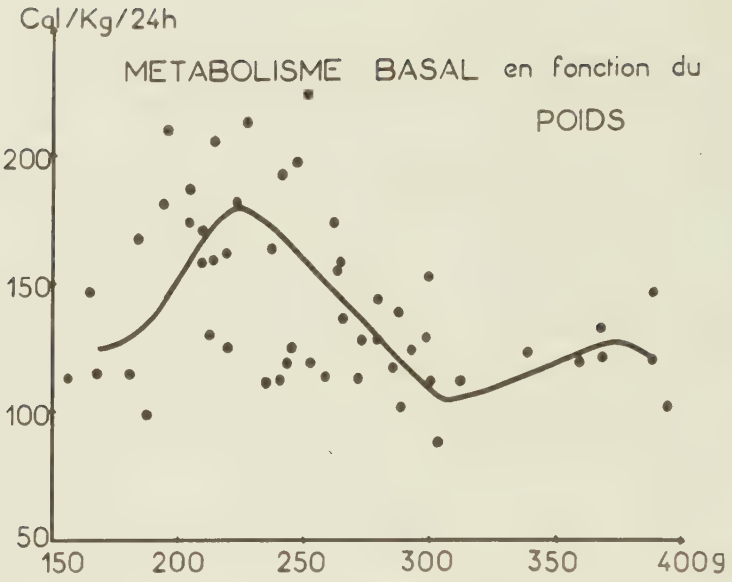


FIGURE 3. — Variations du métabolisme basal en fonction du poids chez les Rats normaux.

Il en ressort que nous trouvons un pic correspondant à une dépense de fond maximum pour un poids de 225 g soit pour des Rats mâles de 140 j.

Ce métabolisme diminue progressivement ensuite pour atteindre une valeur minimale aux alentours des 305 g soit pour des Rats mâles de 1 an, pour rester bas ensuite chez les vieux Rats.

Ces résultats rejoignent les conclusions de DAUVERCHAIN dans l' « Approche de l'appréciation objective du vieillissement humain :

L'évaluation du métabolisme basal avait permis de penser que l'on pouvait apprécier le niveau métabolique de l'organisme par cette méthode sachant que la consommation énergétique de base est plus faible chez le sujet âgé. BOOTHBY en 1936 avait obtenu des résultats intéressants ; BINET et BOURLIERE en ont fait, dès 1951, une étude critique précise. Il avaient indiqué alors les valeurs moyennes trouvées chez des vieillards Parisiens bien portants : 34,4 % de 70 à 79 ans, 32,9 % de 80 à 89 ans, et moins de 32,5 % après 90 ans. Cette méthode dont l'intérêt est certain et de réalisation aisée, n'est toutefois pas reproductible chez l'animal comme ont pu le montrer, dès 1937, BENEDICT et SCHERMAN qui l'étudiaient chez le Rat. En outre, l'existence d'une insuffisance respiratoire sénile variable d'un individu à l'autre gêne l'étude précise de la consommation d'oxygène nécessaire à l'établissement du métabolisme basal. Pour la plupart des auteurs, cette détermination, est actuellement considérée comme l'une des

plus aisées ; c'est en outre le test global le moins grevé d'erreurs. »

Il convient de noter la conclusion sur la valeur de la méthode, alors que avec notre dispositif, nous avons abouti à la même conclusion chez le Rat avec toutefois deux remarques :

— La première est que le métabolisme basal est strictement individuel (il peut même varier chez le même individu normal en fonction de son nycthémère) et que pour chaque expérience menée de façon rigoureuse et précise, il convient d'effectuer plusieurs mesures (pour notre part, chacune de nos expériences de mesure du métabolisme basal par calorimétrie directe portera sur une série d'au moins quatre Rats) pour avoir des résultats significatifs.

— La seconde découle de l'examen de la répartition des points portés sur la fig. 3, il semblerait logiquement qu'il y ait en fait deux courbes dont une supérieure qui correspondrait au métabolisme de base chez les Rats mâles et une courbe inférieure qui correspondrait au métabolisme de base chez les Rats femelles.

De plus, il est à remarquer que les seules indications chiffrées sur le métabolisme basal du Rat selon HILL et HILL, sont supérieures aux nôtres en raison du fait que leurs mesures ont été faites à une température ambiante de 14° environ, alors que nos mesures ont été faites à 30°, ce qui donne par exemple, pour un Rat de 235 g un métabolisme basal de 187 Cal./Kg/24 h d'après HILL et HILL alors que nous ne trouvons que 174 Cal./Kg/24 h.

En effet, le Rat n'est pas un homéotherme parfait, aussi est-ce aux alentours de 30° que la température de son corps varie le moins. c'est la raison pour laquelle nous avons choisi d'effectuer les mesures dans des conditions basales vraies, c'est-à-dire à 30° que nous considérons comme bon point de neutralité thermique.

Variations du métabolisme de base chez le Rat soumis à différents régimes.

Comme nous l'avons vu nous nous sommes proposés d'étudier en premier lieu des régimes correspondants à une malnutrition des sujets.

Avant de discuter des effets de la malnutrition, il est nécessaire de définir le sens exact du mot. La simple maigreur ou le peu de tissu gras, n'est pas en soi une altération caractéristique et reconnaissable du métabolisme. Les phénomènes dont l'on doit discuter dans cette partie, sont observés seulement chez des sujets qui ont, pendant un certain temps, subsisté avec des régimes si limités, qu'ils ont été forcés de suppléer eux-mêmes avec des protéines dérivées de leurs propres tissus. Au lieu de malnutrition, il serait peut-être préférable d'utiliser le terme de « DEFICIENCE PROTEIQUE ».

Quand les protéines du régime sont réduites en-dessous d'un niveau de subsistance, une perte azotée s'ensuit régulièrement. Celle-ci peut être minimisée mais non prévenue, par l'administration d'« extra-calories » sous forme de glucides et de lipides. Dans certaines limites, la quantité de protéines requises pour assurer l'équilibre azoté, est inversement proportionnelle à la valeur calorique du régime. Cependant il y a un point en-dessous duquel les protéines alimentaires ne peuvent descendre sans causer une perte tissulaire qui ne peut être prévenue par aucune quantité de lipides ou de glucides.

Chez un sujet soumis à un régime inadéquat en protéines, des réactions de conservation peuvent être mises en évidence. L'excrétion azotée diminue graduellement et peut, si on fournit suffisamment de calories, chuter jusqu'à un niveau très bas. Si la valeur calorique aussi bien que le contenu protéique du régime sont bas, il est bien établi que la production de chaleur tombe également et peut même tomber plus que l'excrétion azotée. Dans une malnutrition ou une inanition totale, le métabolisme basal peut chuter de 30 % ou plus, en-dessous du niveau de base. De toute évidence, cette réduction est due moins à la valeur calorique basse des régimes, qu'à leur contenu pauvre en protéines. KROGH et DENEL ont montré que si l'on donnait un régime riche en calories mais pauvre en protéines à un individu, son métabolisme basal diminuait graduellement. Ces auteurs ont obtenu une réduction de 20 % avec de tels régimes. Malheureusement, le métabolisme basal n'a pas été suivi dans la plupart des études sur l'excrétion azotée minimale.

Des processus de conservation se manifestent même pour une malnutrition toute relative selon des expériences de BENEDICT sur des sujets jeunes normaux pendant la guerre. Un groupe d'entre eux, qui recevait environ 1.400 calories par 24 heures seulement, avait perdu au bout de trois semaines, selon les calculs de LUSK, 6,50 % de l'azote total de leur organisme ; leur métabolisme basal avait dans le même temps chuté de 27 %.

Quand on donne à nouveau des régimes appropriés, l'azote est rapidement stocké et le métabolisme basal revient progressivement à la normale. La relation exacte entre la restauration du tissu et la normalisation du métabolisme basal, pendant la période de rétablissement, n'a pas été établie.

Dans l'inanition expérimentale en Vitamines B, OKADA, SAKURAI, IBUKI et KABESHIMA ont trouvé que le syndrome qui se développait était associé à un métabolisme basal abaissé. Dans le béri-béri qui en découlait, le métabolisme basal et le quotient respiratoire étaient habituellement normaux à moins qu'une faiblesse du cœur ne causât une augmentation de la consommation en oxygène ou des paralysies, et qu'une atrophie ne fût la cause d'une diminution de la consommation en oxygène. Quand des malades atteints de béri-béri, ayant un métabolisme basal normal,

étaient privés de vitamines B, leur état empirait et le métabolisme basal chutait, alors que l'administration de Vitamines B causait des changements inverses. Ces variations du métabolisme basal peuvent ne pas représenter des effects spécifiques de déficience en vitamines B, mais simplement des évidences de malnutrition qui accompagne une telle déficience.

En cas de maladie évidemment, les effets de la malnutrition sur le métabolisme basal ne sont pas toujours aussi probants parce qu'ils peuvent être plus que neutralisés par des désordres qui augmentent la production de chaleur. Les taux élevés de métabolisme rencontrés dans l'Anémie Pernicieuse et les Leucémies, illustrent des exemples de telles conditions. Un exemple particulièrement frappant est trouvée dans la stéatorrhée idiopathique. Dans cette maladie, en dépit de la malnutrition extrême qui en résulte le plus souvent, THAYSEN a trouvé que le métabolisme basal est régulièrement élevé.

Dans le cas d'une expérimentation portant sur la malnutrition, nous allons exposer nos résultats relatifs aux variations du métabolisme de base consécutives à l'inanition protéique, mais avant voici comment nous avons procédé.

b) Variations du poids et du métabolisme basal chez le rat soumis à l'inanition protéique

Protocole expérimental :

Nos déterminations ont porté sur un groupe de quatre rats dont nous suivons les variations pondérales et celles du métabolisme basal.

Dans cette série d'expériences, les Rats ont été soumis à l'inanition protéique réalisée par le régime suivant :

Saccharose	1.000 g
Amidon de blé	1.000 g
Beurre lavé	75 g
Huile d'arachide	200 g
Cellulose	166 g
Mélange salin d'Osborne	166 g
Vitamines	

Mélange salin d'Osborne :

Chlorure de sodium	100 g
Phosphate tricalcique	110 g
Citrate de magnésium	65 g
Chlorure de potassium	15 g
Citrate de fer	10 g
Sulfate de manganèse	1 g
Iode	0,05 g
Iodure de potassium	0,10 g

La cellulose est introduite dans notre régime comme aliment encombrant, et sert en outre à absorber le régime ainsi donné per os et le tout est malaxé avec un peu d'eau jusqu'à consistance pâteuse. Les vitamines sont données aux doses quotidiennes suivantes par animal : huile de foie de morue = X gouttes ; vitamine B 1 = 7,5 mcg, vitamine B 2 = 25 cmg et vitamine PP = 6 mcg, ces dernières vitamines étant mélangées au préalable et « diluées » dans du saccharose en quantité minimum.

Le métabolisme basal est déterminé avant l'instauration du régime puis une fois chaque semaine en respectant les conditions (p. 46).

Résultats expérimentaux :

Dans le tableau II, nous avons rapporté les moyennes de ces déterminations calculées à partir de chacune des quatre déterminations correspondantes :

TABLEAU II. — Variations du Métabolisme Basal (en Cal/Kg/24 h) et du poids (en g) des Rats soumis à l'inanition protéique. Chaque donnée est la moyenne calculée à partir de 4 Rats.

Temps en jours	Métabolisme basal	Poids
0	168,9	225
7	144,2	214
14	136	197
21	110,4	181
28	125,7	171
35	89,7	165
42	114,2	157
49	92,8	140

Ce tableau nous a permis de présenter la figure 4 où nous utilisons la même échelle pour pointer les poids (...) et le métabolisme basal.

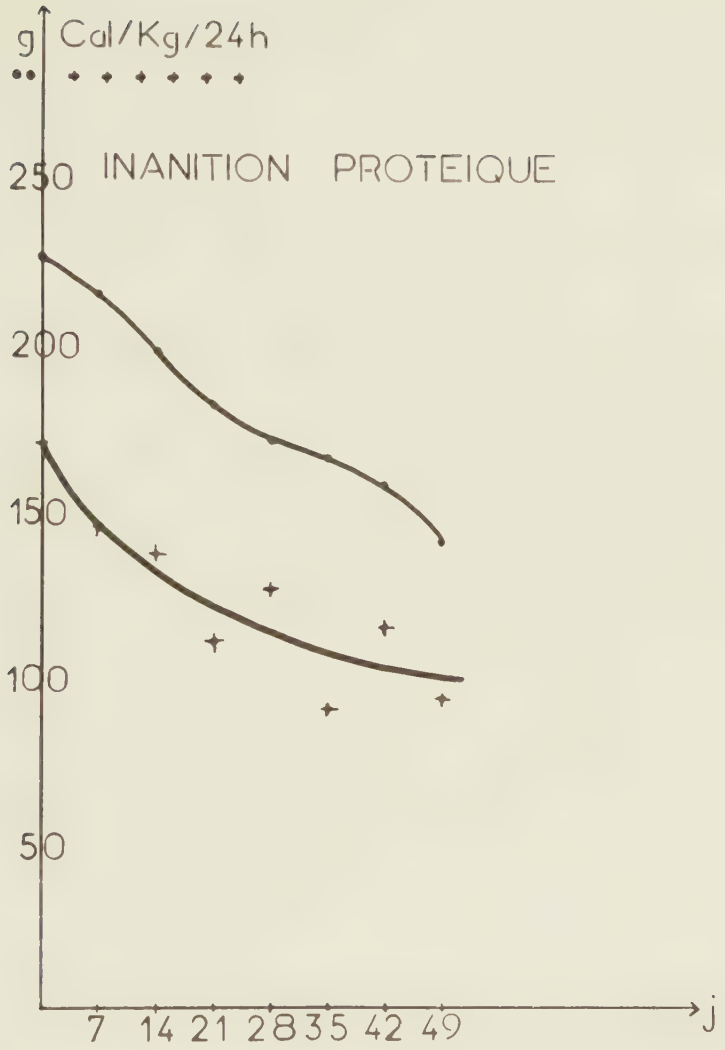


FIGURE 4. — Variations du métabolisme basal moyen et du poids moyen pour un Rat soumis à l'inanition protéique.

Discussion

De l'examen des résultats ci-dessus, il ressort que l'inanition protéique provoque comme on sait une perte de poids importante : aussi le poids moyen de nos animaux est-il passé de 225 g initialement à 140 g en fin d'expérience, soit une diminution de — 37,8 %.

En ce qui concerne le métabolisme basal, on assiste également à une baisse progressive et importante. Pour préciser le métabolisme moyen dans ce groupe de 4 Rats qui était initialement de

168,9 Cal/Kg/24 h est tombé au bout de 49 jours à 92,8 Cal/Kg/24 h, accusant une baisse de — 45 %.

On sait que les animaux sont irréversiblement dénutris dès que la perte de poids excède 30 à 40 %, par épuisement de leurs réserves corporelles pour suppléer à la carence en amino-acides indispensables.

c) Variations du poids et du métabolisme basal chez le rat soumis à un régime hyperlipidique

A la suite de l'expérience précédente, nous avons suivi l'action d'un régime franchement hyperlipidique dont voici les résultats sur le métabolisme basal mais auparavant voici quelques précisions sur la technique utilisée.

Protocole expérimental :

Nos déterminations ont porté sur un groupe de quatre rats dont nous suivons les variations pondérales et celles du métabolisme basal.

Dans cette série d'expériences, les Rats ont été soumis à un régime hyperlipidique dont la composition est la suivante :

Régime de masse (à donner ad libitum) :

Huile d'arachide	375 g
Saindoux	300 g
Beurre	75 g
Cellulose	750 g
Mélange salin d'Osborne	75 g
Vitamines	

et un petit paquet à donner à chaque Rat tous les jours :

Caséine	0,7 g
Saccharose	4,6 g
Amidon de blé	4,6 g

pour assurer une couverture minimale protéique et glucidique.

Le métabolisme basal est déterminé avant l'instauration du régime, puis une fois chaque semaine en respectant les conditions (p. 46).

Résultats expérimentaux :

Dans le tableau III, nous avons rapporté les moyennes de ces déterminations calculées à partir de chacune des quatre déterminations correspondantes .

TABLEAU III. — Variations du Métabolisme Basal (en Cal/Kg/24 h) et du Poids (en g) des Rats soumis à un régime Hyperlipidique. Chaque donnée est la moyenne calculée à partir de 4 Rats.

Temps en jours	Métabolisme Basal	Poids
0	184,9	239,5
7	108,8	217
14	140,7	208
21	171,9	179
28	137,3	177
35	114,4	163,5
42	120	153

Ce tableau nous a permis de présenter la figure 5 où nous utilisons la même échelle pour pointer les poids (.....) et le métabolisme basal (++++).

Discussion

De l'examen des résultats ci-dessus, il ressort que le régime hyperlipidique provoque une chute pondérale qui est encore plus accentuée ici que par l'inanition protéique, car avec celui-ci, au bout de six semaines, on a observé une baisse de — 30 % en moyenne par rapport au poids moyen initial, alors qu'avec ce régime expérimental hyperlipidique, cette diminution est de — 36,1 % en moyenne (poids moyen initial : 239,5 g et poids moyen en fin d'expérience : 153 g).

En ce qui concerne le métabolisme basal, il présente une chute brutale et importante (— 41,2 %) dès la première semaine, suivie d'une reprise surprenante remontant même jusqu'à — 7 % au bout de la troisième semaine. Il semblerait que les rats s'adaptent au régime en accumulant des réserves énergétiques, mais, en fait, ils sont incapables de les utiliser, car survient aussitôt la phase aiguë irréversible entraînant la mort des animaux par dégénérescence lipidique de tous les tissus et en particulier par profonde stéatose hépatique.

Il est à remarquer que ce régime hyperlipidique a été le plus mal supporté de tous les régimes qui ont fait l'objet de nos expériences : dès la troisième semaine, le rat n° 4 meurt, puis à la cinquième semaine survient celle du rat n° 3, tandis que les rats

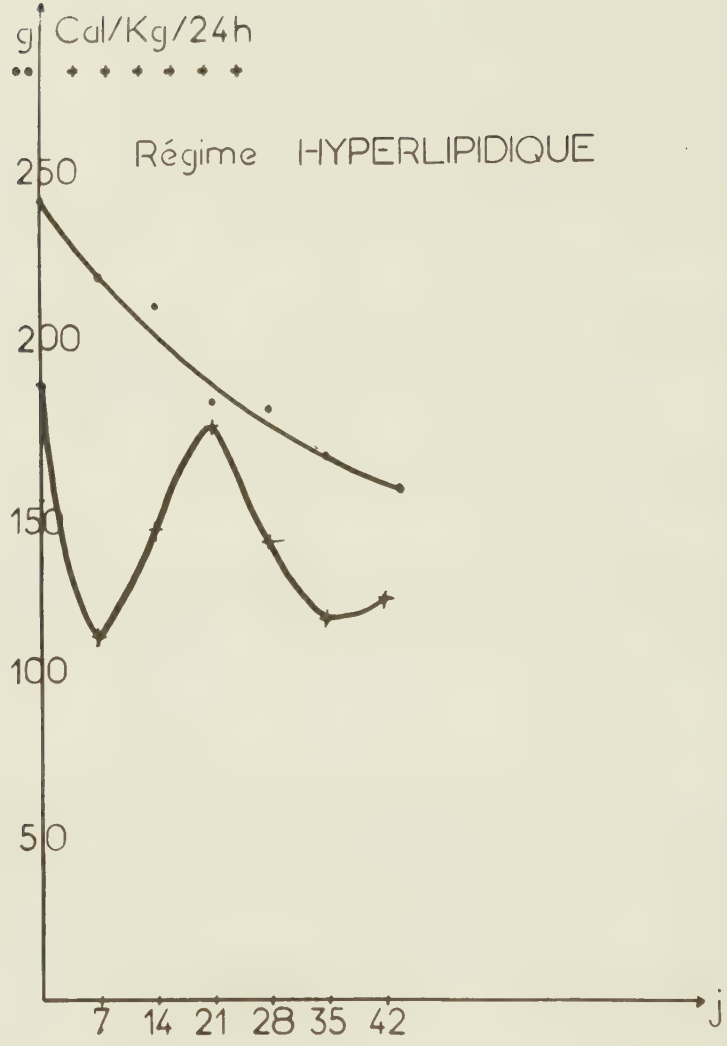


FIGURE 5. — Variations du métabolisme basal moyen et du poids moyen pour un Rat soumis au régime hyperlipidique.

survivants sont dans un état de faiblesse extrême aussi bien physique (profonde prostration) que métabolique, le régime hyperlipidique est plus rapidement néfaste que l'inanition protéique.

d) Variations du poids et du métabolisme basal chez le rat soumis à un régime hyperprotidique

Le régime hyperprotidique est le premier d'une série de régimes non néfastes administrés à des rats. Avant de donner les résultats de nos expériences, voici quelques indications sur les techniques utilisées.

Protocole expérimental :

Nos déterminations ont porté sur un groupe de quatre rats dont nous suivons les variations pondérales et celles du métabolisme basal.

Dans cette série d'expérience, les rats ont été soumis au régime hyperprotidique suivant :

Régime de masse (ad libitum)

Caséine	1.000 g
Cellulose	250 g
Mélange salin d'Osborne	62,5 g
Vitamines	

La caséine étant la protéine complète alimentaire.

On donnera quotidiennement à chaque rat un petit paquet contenant :

Saccharose	3,5 g
Huile d'arachide	1 g
Cellulose	2 g

pour couvrir le besoin minimum en glucides et lipides.

Le métabolisme basal est déterminé avant l'instauration du régime, puis une fois chaque semaine en respectant les conditions (p. 46).

Résultats expérimentaux :

Dans le Tableau IV, nous avons rapporté les moyennes de ces déterminations calculées à partir de chacune des quatre déterminations correspondantes :

TABLEAU IV. — Variations du Métabolisme Basal (en Cal/Kg/24 h) et du Poids (en g) des Rats soumis à un régime Hyperprotidique. Chaque donnée est la moyenne calculée à partir de 4 Rats.

Temps en jours	Métabolisme Basal	Poids
0	118	168
7	113	164
14	118	169
21	138	158
28	126	153
35	121	146

Ce tableau nous a permis de présenter la figure 6 où nous utilisons la même échelle pour pointer les poids (.....) et le métabolisme basal (++++)

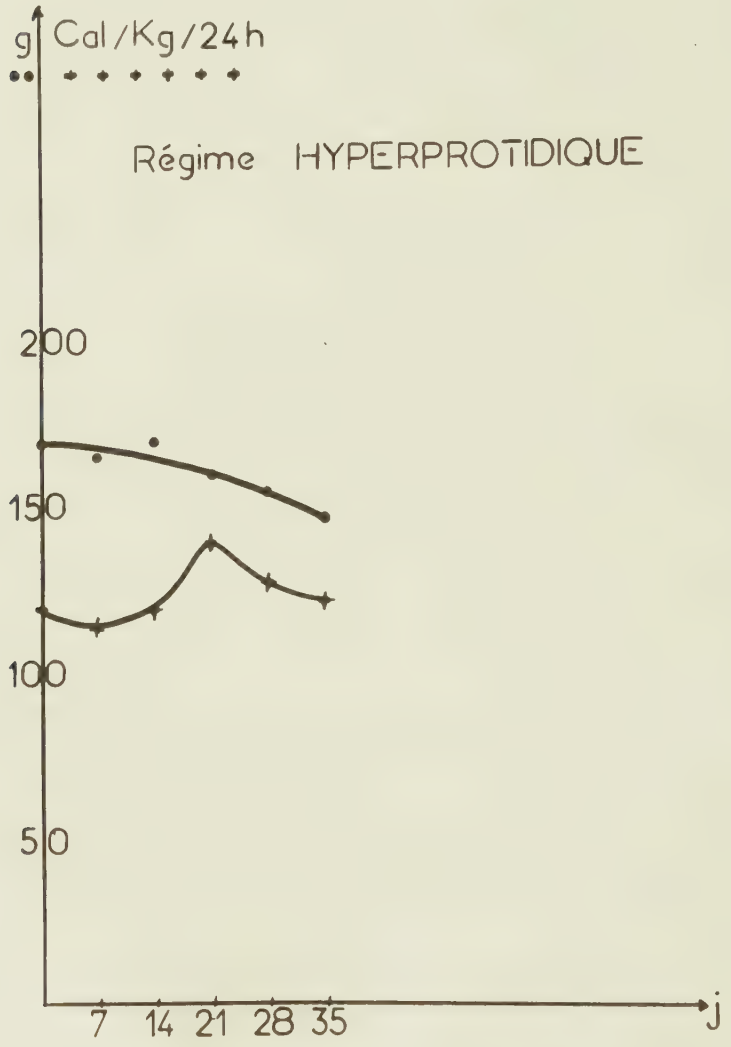


FIGURE 6. — Variation du métabolisme basal moyen et du poids moyen pour un Rat soumis au régime hyperprotidique.

Discussion

De l'examen des résultats ci-dessus, il ressort que le régime hyperprotidique n'entraîne une baisse pondérale que de — 13,1 % (poids moyen initial : 168 g et poids moyen en fin d'expérience : 146 g) au bout de cinq semaines.

En ce qui concerne le métabolisme basal, il présente une légère augmentation en fin de compte (+ 3 %).

Comme nous le verrons, les rats présentent une diminution pondérale beaucoup moins importante qu'avec le régime hyperglucidique.

L'allure de la courbe du métabolisme moyen confirme bien ce que de nombreux auteurs ont signalé, à savoir qu'un tel régime entraîne une accumulation de la réserve azotée, avec légère augmentation du métabolisme, car l'animal doit satisfaire aux besoins énergétiques de l'Uréogénèse, puis s'installe un phénomène d'adaptation.

e) Variations du poids et du métabolisme basal chez le rat soumis à un régime hyperglucidique

Nous allons étudier maintenant le dernier régime permettant la survie des rats, c'est-à-dire soumis au régime hyperglucidique.

Protocole expérimental :

Nos déterminations ont porté sur un groupe de quatre rats dont nous suivons les variations pondérales et celles du métabolisme basal.

Dans cette série d'expérience, les rats ont été soumis au régime hyperglucidique dont la composition est la suivante :

Régime de masse (ad libitum)

Saccharose	400 g
Amidon de blé	400 g
Cellulose	200 g
Mélange salin d'Osborne	50 g
Vitamines	

On donnera chaque jour et par rat un petit paquet contenant :

Huile d'arachide	0,5 g
Caséine	0,3 g
Cellulose	5 g

afin de couvrir les besoins minimum en lipides et protéines.

Le métabolisme basal est déterminé avant l'instauration du régime, puis une fois chaque semaine en respectant les conditions (p. 46).

Résultats expérimentaux :

Dans le Tableau V, nous avons rapporté les moyennes de ces déterminations calculées à partir de chacune des quatre déterminations correspondantes.

TABLEAU V. — Variations du métabolisme basal (en Cal/Kg/24 h) et du poids (en g) des Rats soumis au régime hyperglucidique. Chaque donnée est la moyenne calculée à partir de quatre Rats.

Temps en jours	Métabolisme Basal	Poids
0	137	278
7	115	234
14	100	210
21	99	186
28	100	173
35	103	159

Ce tableau nous a permis de présenter la figure 7 où nous utilisons la même échelle pour pointer les poids (.....) et le métabolisme basal (++++).

Discussion

De l'examen des résultats ci-dessus, il ressort que la chute pondérale est régulière et la plus importante de tous les régimes que nous avons expérimentés jusqu'ici. Il est à noter que pour vérifier la véracité de ces faits expérimentaux, nous avons recommencé la même expérience, dans les mêmes conditions expérimentales, sur un autre lot de rats et nous avons obtenu une courbe de poids de même allure, soit une baisse de — 42,8 % au bout de cinq semaines pour un poids moyen initial de 278 g et un poids moyen en fin d'expérience de 159 g.

En ce qui concerne le métabolisme basal, celui-ci baisse de façon régulière pendant les premières semaines, mais cette baisse n'est pas importante et se limite à — 24,8 %, puis se stabilise autour d'une valeur d'un métabolisme « moyen » très acceptable pour l'âge des rats à ce moment (se reporter à la figure 3).

Les rats ont toujours été apparemment en parfaite santé et aussi vigoureux et vifs pendant toute la durée de l'expérimentation. Ce régime ne les incommode nullement et ils semblent parfaitement le tolérer. Il est à rappeler que la couverture en apport minimum protidique et lipidique est indispensable.

Ainsi, ce régime hyperglucidique entraîne un amaigrissement physique et le métabolisme basal semble maintenu à un taux convenable.

Ce régime semble être celui qui ait le mieux convenu aux rats, car malgré la fonte corporelle, le métabolisme est maintenu à un taux moyen convenable et le comportement des animaux n'est nullement perturbé.

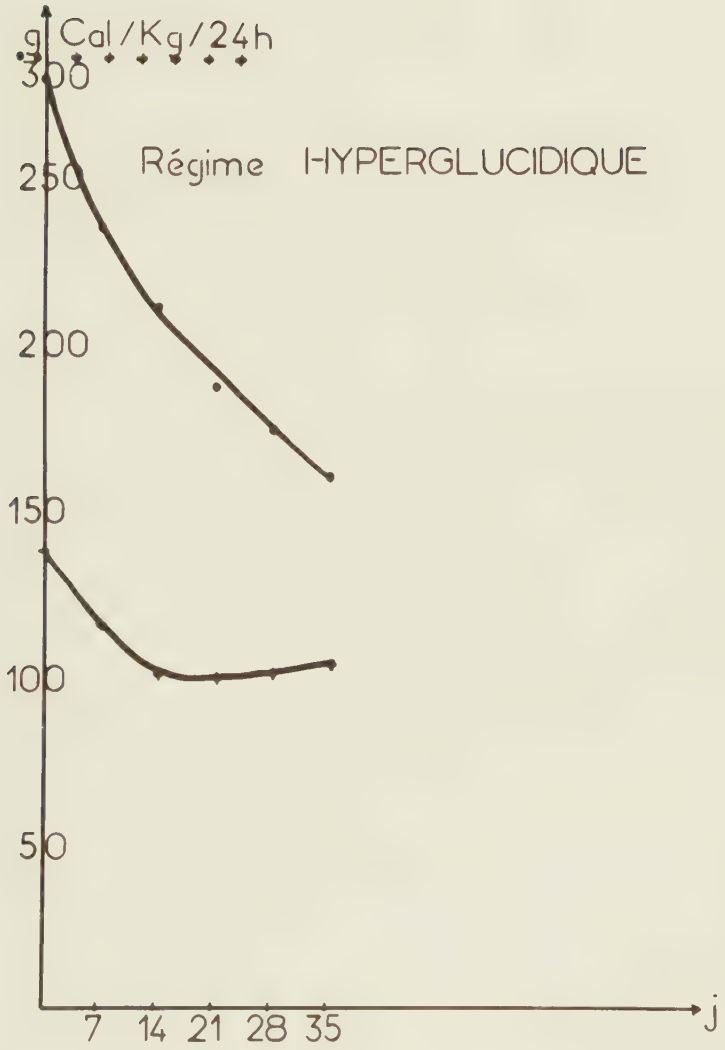


FIGURE 7. — Variations du métabolisme basal moyen et du poids moyen pour un Rat soumis au régime hyperglucidique.

CONCLUSIONS GENERALES

Arrivé au terme de nos recherches, il convient de résumer les résultats obtenus et d'en tirer les principales conclusions.

Dans la première partie de notre thèse, nous avons cru utile de rappeler les données les plus classiques se rapportant à la notion de métabolisme basal en soulignant son importance dans le cadre de l'alimentation animale. C'est ainsi que nous avons été amené à considérer que la méthode de choix pour la détermination du métabolisme basal est incontestablement représentée par la calorimétrie directe. C'est surtout dans le cadre de son application à des animaux de petite taille, tels que le rat que l'on peut espérer disposer facilement d'une technologie simple, précise et surtout fidèle. C'est pourquoi dans la deuxième partie de notre travail, nous sommes-nous appliqué à mettre au point un appareil destiné à la détermination du métabolisme basal chez le rat par calorimétrie directe.

Après un certain nombre de tâtonnements et de certains déboires dont la relation serait ici fastidieuse, nous sommes parvenus à construire un calorimètre de type adiabatique dont la description et le mode d'emploi sont donnés (page N° 47). Les résultats que nous avons obtenus nous ont convaincu de la fidélité de cet instrument et nous permettent d'affirmer que la précision de nos mesure et de l'ordre de $\pm$ 2 %.

Au cours de nos recherches sur l'animal, nous avons d'abord envisagé de déterminer le métabolisme basal des rats normaux. De très nombreuses déterminations nous ont montré que divers facteurs influent sur le métabolisme basal toujours déterminé en respectant les conditions fondamentales et que nous tenons à rappeler, à savoir : l'animal maintenu au repos, à jeun et à la neutralité thermique. Nos résultats montrent des variations individuelles souvent importantes, ce n'est donc qu'à la suite d'un grand nombre de mesures que nous avons pu préciser les variations du métabolisme de base en fonction de l'âge ou, ce qui dans les circonstances présentes revient pratiquement au même, en fonction

du poids des animaux. Nous avons observé que le métabolisme de base s'élève progressivement pour atteindre un maximum qui correspond vraisemblablement à l'épanouissement parfait d'un animal au poids de 225 g, c'est-à-dire à l'âge de 140 jours pour un rat mâle.. On note ensuite une baisse progressive qui paraît être en accord avec l'apparition des manifestations séniles chez l'animal. Nous regrettons de ne pas avoir noté le sexe de nos animaux, car il apparaît effectivement sur l'ensemble de ces résultats que ceux-ci pourraient fort bien se grouper en deux courbes d'évolution assez parallèles relatives respectivement aux mâles et aux femelles, ces dernières étant réputées avoir un métabolisme basal inférieur aux premiers. De ces résultats, il faut aussi retenir qu'une seule mesure effectuée sur un seul animal est sans grande signification ; aussi bien toute recherche se proposant de prendre comme test la détermination du métabolisme basal devra-t-elle comporter des mesures non seulement nombreuses mais encore affectant un groupe suffisant d'animaux pour chaque expérience. Nous nous sommes soumis à cette discipline au cours de l'ensemble de nos recherches.

Dans la dernière partie de notre travail, nous avons jugé intéressant de suivre l'évolution du métabolisme basal chez les rats soumis à différents régimes alimentaires. Ces recherches entreprises sur le plan de l'expérimentation animale nous ont paru avoir l'intérêt de permettre de recueillir ou de préciser certains principes fondamentaux de la diététique en général.

Nous résumons ci-dessous les résultats que nous avons obtenus à la suite de nos études sur les variations du métabolisme basal au cours du maintien des animaux à des régimes de composition parfaitement connue et dont la composition est précisée dans la partie expérimentale de notre travail.

L'inanition protéique totale conduit les animaux à l'issue fatale à la suite d'une période plus ou moins longue au cours de laquelle on assiste à une baisse progressive et finalement très importante du métabolisme de base de l'ordre de — 45 % au bout de 49 jours.

Le régime hyperlipidique conduit également les animaux à la mort peut-être plus rapidement encore que l'inanition protéique. L'issue fatale survient après un très notable amaigrissement (— 36,1 %) et une baisse importante du métabolisme de base (— 35,1 %). On notera cependant ici que dans l'intervalle on assiste à une augmentation très transitoire bien qu'importante du métabolisme de base. Il semble que pendant une certaine période l'animal parvienne à brûler assez intensément ses lipides, fait traduit par cette augmentation passagère de sa dépense de fond. Par la suite, les tissus ne parviennent pas à maintenir ce rythme accéléré de combustion des acides gras en raison vraisemblablement de l'insuffisance de production de TPNH que le métabolisme glucidique n'est plus en mesure de fournir en quantité suffisante par la voie des pentoses (il faut en effet rappeler ici que notre régime « hyperlipidique » ne comporte qu'une quantité de glucide juste suffisante pour couvrir le métabolisme glucidique). La mort

survient par stéatose généralisée et dégérescence tissulaire. Nos recherches confirment donc l'effet particulièrement néfaste de l'alimentation hyperlipidique, la baisse du métabolisme de base est alors un des premiers signes de l'évolution fatale d'un tel état nutritionnel.

Le régime hyperprotidique permet parfaitement la survie des animaux lorsque, par ailleurs les besoins minima en lipides et en glucides sont convenablement assurés. Nous n'avons qu'à signaler ici une très légère augmentation du métabolisme basal, laquelle se manifeste dès les premiers jours pour atteindre ensuite une valeur constante (+ 3 %).

L'interprétation de ce phénomène est aisée : cette légère augmentation du métabolisme basal est en accord avec l'énergie impliquée dans les phénomènes de l'uréogénèse.

Le régime hyperglucidique permet également une parfaite survie des animaux lorsque, par ailleurs, les besoins minima en lipides et en protides sont satisfaits. Ici, le métabolisme basal, après avoir subi quelques variations de faible amplitude et peu significatives, se fixe à une valeur constante qui paraît caractéristique du régime administré. Nous tenons ici à souligner un fait particulièrement important qui consiste en l'observation d'une forte baisse du poids des animaux (— 42,8 % au bout de 35 jours).

RESUME DES CONCLUSIONS

Nous proposons un calorimètre simple, fidèle et précis pour la détermination du métabolisme basal chez le rat.

Les études que nous avons poursuivies, relativement à la diététique chez le rat en prenant comme test la détermination du métabolisme de base, nous a permis de montrer que l'on doit considérer comme néfastes les régimes dont l'administration prolongée aboutit à une baisse régulière et finalement importante du métabolisme de base. Tels sont les cas de l'inanition protéique et des régimes hyperlipidiques.

On doit pouvoir considerer comme acceptable tout régime qui permet le maintien du métabolisme de base au voisinage de sa valeur moyenne normale tels que, par exemple, des régimes qui peuvent être ou hyperprotidique ou hyperglucidique lorsque les besoins minima en les autres métabolites sont convenablement satisfaits ainsi évidemment que les besoins en sels, en vitamines et en eau.

Il convient de faire une place à part à l'amaigrissement important que l'on peut obtenir chez les animaux soumis au régime hyperglucidique tel que nous l'avons défini. Ainsi, à la suite de notre recherche, il n'est peut-être pas sans intérêt de souligner que les régimes institués dans le but de faire maigrir et surtout de lutter contre l'obésité essentielle pourraient accepter comme base valable le régime du type hyperglucidique avec comme restriction celle des protides réduits à la seule quantité susceptible de couvrir le besoin azoté minimum, à condition qu'il en soit de même pour les lipides.

Lu et approuvé :
Le Président du Jury :
Pr. J.-C. DUMAZERT.

Vu
Marseille, le
Pr. Ch. GREBUS.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASSELIN E.G. : *Le Métabolisme Basal.* Union méd. du Canada, Montréal, 1921, I, 247.
2. BARGETON D. et KRUMM-HELLER C. : *Détermination du métabolisme des petits animaux par courts intervalles de temps,* Compt. rend. soc. de biol., 1948, *142,* 899.
3. BARGETON D. et KRUMM-HELLER C. :*Appareil pour la détermination du métabolisme des petits animaux par courts intervalles de temps.* J. Physiol., 1949, *41,* 119.
4. BENEDICT F. G. : *The measurement and standards of basal metabolism.* J. Am. Med. Ass., 1921, *57,* 247.
5. BENEDICT F. G. : *Age and basal metabolism of adults.* Am. J. Physiol. 1928, *85,* 650.
6. BOOTHBY W. M. : *The basal metabolic rate in hyperthyroidism.* J. Am. Med. Ass., 1921, *57,* 252.
7. BOOTHBY W. M. and SANDIFORD I. : *A comparison of the Du Bois and the Harris and Benedict normal standards for the estimation of the basal metabolic rate.* J. Biol. Chem. 1922, *54,* 767.
8. BOOTHBY W. M. and SANDIFORD I. : *Basal metabolism.* Physiol. Rev. 1924, *4,* 69.
9. BOOTHBY W M. and SANDIFORD I. : *Normal values of basal or standard metabolism. A modification of the Du Bois standards.* Am. J. Physiol. 1929, *90,* 290.
10. DAUTREBANDE and W. DAVIES : *Le Métabolisme Basal : étude critique d'une méthode simplifiée.* Bull. Acad. roy. de Belgique, Brux., 1922, 5 s. *II,* 147.
11. DAUVERCHAIN J.-C. : *Approche de l'appréciation objective du vieillissement humain.* Lyon Méd. méd. *IX,* 1973, 7.
12. DE ALMEIDA A. O. : *Le métabolisme minimum et le métabolisme basal de l'homme tropical de race blanche, contribution à l'étude de l'acclimatation et de la loi des surfaces de Rubner-Richet.* J. Physiol. Path. Gén., 1920, *18,* 713.

    L'émission de chaleur. Le métabolisme basal et le métabolisme minimum de l'homme noir tropical. Ibid., 958.
13. DU BOIS E. F. : *The basal metabolism in fever.* J. Am. Med. Ass. 1921, *77,* 352.
14. FORESTIER J. : *Le métabolisme basal en clinique.* Progrès méd., Paris, 1922, *35,* 533.
15. GUSTAFSON F. L. and BENEDICT F. G. : *The seasonal variation in basal metabolism.* Am. J. Physiol. 1928, *86,* 43.
16. HENRY G. W. : *Basal metabolism and emotional states.* J. Nervous Ment. Dis., 1929, *70,* 598.

17. HERMANN H. : *Métabolisme basal et énergie physiologique minima.* Compt. rend. Soc. Biol. 1923, *88,* 579.
18. HEUSNER A. et VERGNES M. : *Etude des fluctuations du métabolisme de base chez un même Rat adapté à la neutralité thermique.* Compt. rend. Soc. Biol., Strasbourg, 1961, *155,* 627.
19. HILL A. V. and HILL A. M. : *Calorimetrical experiments on warm blooded animals.* 1913, J. Physiol., *46,* 81.
20. HOUSSAY B. A., aand ARTUNDO A. : *Action de l'hypophyse et de la thyroïde sur le métabolisme basal.* Compt. rend. Soc. Biol., 1933, *114,* 79.
21. JANET H. : *Le métabolisme basal : sa place en pathologie.* Journ. de méd. et chir. prat., 1923, *94,* 36.
22. KROGH A. : *Determinations of standard (basal) metabolism of patients by a recording apparatus.* Boston Med. Surg. J., 1923, *189,* 313.
23. LEVINE S. Z., KELLY M., and WILSON J. R. : *The insensible perspiration in infancy and inn childhood, II Proposed basal standards for infants.* Am. J. Dis. Child., 1930, *39,* 917.
24. LUSK G. (trans. by J. M. LE GOFF) : *Principes fondamentaux concernant le métabolisme basal.* La Gazette des Hôpitaux, 1922, 95 th year, n° *11,* 165.
25. MEANS J. H. : *The determination of the basal metabolism as a method of diagnosis and a guide to treament.* J. Am. Med. Ass., 1921, *57,* 347.
26. OKADA S., and SAKURAI E. : *The metabolism in beriberi.* Arch. Int. Med. 1926, *38,* 770.
27. OKADA S., SAKURAI E., IBUKI T., KABESHIMA H. : *Basal metabolism in vit B starvation.* Arch. Int. Med. 1927, *40,* 292.
28. PETERS J.-P. aand VAN SLYKE D. D. : *Energy metabolism. Quantitative Clinical Chemistry,* Vol. I, p. 3.
29. PETERS J.-P. and VAN SLYKE D. D. : *Basal metabolism.* Quantitative Clinical Chemistry, Vol. II, p. 193.
30. TALBOT F. B. : *Basal metabolism in children.* Physiol. rev., 1925, *5,* 477.
31. WANG C. C., STROUSE S., and SAUNDERS A. D. :*The metabolism of obesity. IV The distribution of energy production after food.* Arch. Int. Med. 1925, *36, 397.*
32. WILHELMJ C. M. : *The specific dynamic action of food.* Physiol. rev. 1935, *15,* 202.

TABLE DES MATIERES

page

I. — INTRODUCTION 15

A - **LES METABOLISMES** 16

a) Métabolisme des glucides 18
b) Métabolisme des lipides 19
c) Métabolisme azoté 19

B - **ASPECT ENERGETIQUE. LES METHODES D'ETUDE DES BESOINS ENERGETIQUES** 20

a) Méthode des bilans nutritifs 22
b) Thermochimie respiratoire ou calorimétrie indirecte 25
c) La calorimétrie directe 30

C - **SUR LE METABOLISME BASAL** 31

D - **LES DEPENSES DE FONCTIONNEMENT ET LES FACTEURS QUI L'INFLUENCENT** 33

II. — BUT DU TRAVAIL 45

III. — RECHERCHES PERSONNELLES 47

A - **CALORIMETRE POUR LA DETERMINATION DU METABOLISME DE BASE CHEZ LE RAT** 47

B - **ETUDE DIETETIQUE** 51

a) Alimentation normale 51
b) Inanition protéique 55
c) Régime hyperlipidique 58
d) Régime hyperprotidique 61
e) Régime hyperglucidique 63

IV. — CONCLUSIONS GENERALES 67

RESUME DES CONCLUSIONS .....

V. — BIBLIOGRAPHIE 73

DEUXIEME THESE

Proposition donnée par la Faculté

APPLICATION DE LA CALORIMETRIE DIRECTE A L'ETUDE DE L'ACTION DE QUELQUES MEDICAMENTS SUR LE METABOLISME BASAL DU RAT

INTRODUCTION

Dans un précédent travail, représenté par notre thèse principale de Doctorat d'Etat en Pharmacie, nous avons mis au point un calorimètre permettant de déterminer à $\pm$ 2 % près le métabolisme de base chez le Rat. En possession de cette technique, nous avons étudié les effets de différents régimes alimentaires sur la dépense de fond des Rats adultes.

Le but du présent mémoire est, selon la proposition qui nous a été donnée par la Faculté, d'appliquer notre technique à l'étude des variations possibles du métabolisme de base sous l'influence de quelques médicaments administrés au Rat. En effet, il paraît intéressant de préciser dans quelle mesure la détermination du métabolisme de base peut faire partie des tests pharmacologiques utiles à préciser l'action thérapeutique de certains médicaments.

Précisons que les médicaments que nous avons étudiés dans cet ordre d'idée sont :

— la poudre thyroïde lyophilisée
— le Basdène en tant que médication hypothyroïdienne
— une amphétamine en l'espèce l'Ortédrine
— l'aspirine
— la glucosamine.

On trouvera ci-après les résultats expérimentaux de nos recherches.

RECHERCHES PERSONNELLES

a) **Action de la poudre lyophilisée de thyroïde sur le métabolisme basal du Rat**

Nous avons utilisé de la poudre de thyroïde lyophilisées qui nous a été aimablement fournie par un laboratoire de pharmacologie appliquée et dont nous avons vérifié la teneur en iode total (celle-ci a été trouvée égale à 0,320 mg % en iode total : lot M 107)

L'expérimentation a été poursuivie sur huit Rats normaux utilisés à raison de deux Rats par dose différente et journalière de poudre de thyroïde, soient respectivement 2, 4, 8 et 16 mg, administrée par voie buccale. Les animaux sont soumis à une alimentation normale représentée par les provendes commerciales.

L'administration de la thyroïde est supprimée au bout de la quatrième semaine, mais les animaux sont maintenus en expérience jusqu'au quarante-neuvième jour afin de pouvoir observer comment ils reprennent des conditions normales de vie.

Les mesures du métabolisme basal sont déterminées chaque semaine pour chaque animal en respectant toujours les conditions d'un jeûne préalable de 24 heures, l'animal étant maintenu au repos et à la neutralité thermique.

Les résultats obtenus sont représentés ci-dessous sous la forme du Tableau n° VI et des graphiques de la figure n° 8.

TABLEAU VI. — Variations du Métabolisme Basal (en Cal/Kg/24 h) chez le Rat recevant des doses variables de poudre de thyroïde lyophilisée (chaque donnée est la moyenne calculée à partir de deux Rats)

Temps en jours	Doses de Thyroïde en mg/24 h			
	2 mg	4 mg	8 mg	16 mg
0	153	118,5	125	119 Cal/kg/24 h
7	133,5	130	136	109,5
14	141,5	126,5	139,5	118
21	138,5	130,5	147	135,5
28	141,5	126	132,5	126
Arrêt de l'administration 49	124,5	128,5	115,5	118 Cal/kg/24 h

L'examen des résultats ci-dessus apporte la confirmation que l'administration de thyroïde provoque une augmentation du métabolisme de base même chez l'animal normal.

A la dose de 2 mg/24 h, on ne note aucune variation vraiment significative de la dépense de fond.

A la dose de 4 mg/24 h, on note une légère augmentation (+ 10,1 % au bout de la troisième semaine). Celle-ci devient plus importante pour la dose de 8 mg/24 h (métabolisme basal moyen initial = 125 Cal/Kg/24 h et métabolisme basal moyen au bout de trois semaines = 147 Cal/kg/24 h, soit une augmentation de + 17,6 %) et pour la dose de 16 mg/24 h, on note une augmentation de + 14,3 % toujours au bout de trois semaines. Dans tous les cas cependant, on note un effort d'adaptation des animaux d'une part (la loi du feed-back régit la réaction à la thyroïde) et d'autre part un retour à la valeur initiale à la suite de l'interruption de l'administration du médicament.

Ainsi donc la détermination du métabolisme basal chez le Rat peut-elle être considérée comme un test intéressant d'une éventuelle action hyperthyroïdienne d'un médicament en l'espèce la poudre de thyroïde lyophilisée.

Il est intéressant de comparer nos conclusions avec celles d'autres auteurs fort nombreux qui ont étudié les effets des « hyperthyroïdiens ».

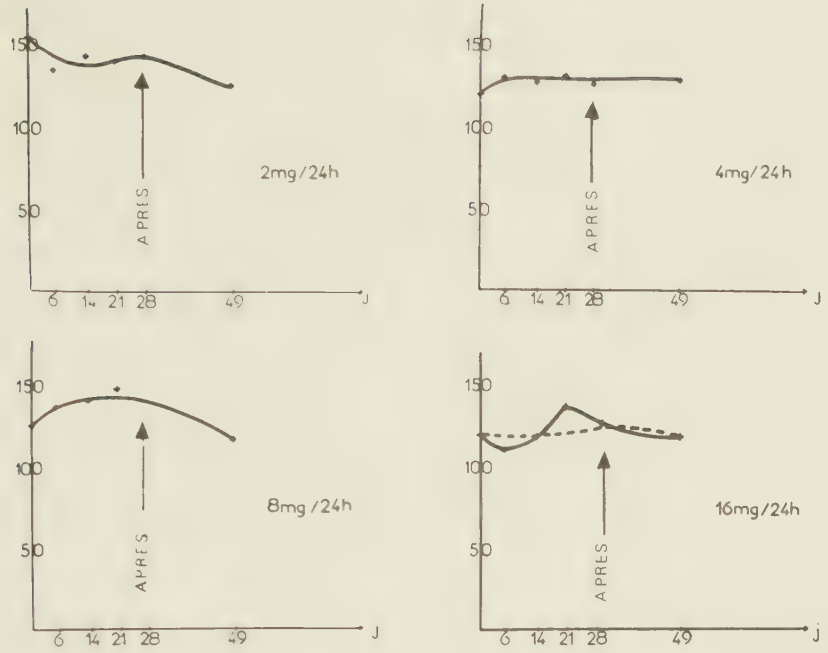


FIGURE 8. — Représentations graphiques de l'action de la thyroïde à différentes doses sur le métabolisme de base du Rat (Cal/Kg/24 h).

Friedrich MULLER, en 1893, ayant trouvé que le métabolisme azoté était augmenté en cas d'hyperthyroïdie, suggéra que probablement les « oxydations » en général étaient accélérées. Cette hypothèse fut vérifiée par des mesures directes effectuées deux ans plus tard par Magnus LEVY. A cause d'un certain phénomène qui caractérisait la maladie, spécialement la tachycardie et les désordres vasomoteurs, l'hypermétabolisme était tout d'abord attribué à la stimulation du système nerveux sympathique soit par action directe de l'hormone thyroïdienne soit par l'activité intermédiaire de l'adrénaline. Cet enseignement persistait en dépit du fait que certaines manifestations de la maladie (la transpiration et l'activité gastro-intestinale accrues) ne peuvent être attribuées à l'activité sympathique, alors que des effets caractéristiques de l'activité sympathique ou surrénalienne tels que l'hypertension et l'hyperglycémie ne sont pas trouvées de façon régulière dans la maladie de Graves ou maladie de BASEDOW et ne peuvent être évoqués par l'administration de produits de la glande thyroïde. Il a maintenant été démontré sans équivoque que l'hormone thyroïdienne a la propriété générale d'accroître le métabolisme de base en provoquant le découplage de l'oxydo-réduction phosphorylante dans toutes les cellules sans la médiation du système nerveux, de

sorte qu'il se forme moins de liaisons phosphorylées à haut potentiel énergétique et une plus grande quantité d'énergie est dégagée sous forme de chaleur. Dès 1897, GEORGIEWSKY a rapporté que la dénervation du cœur par le Maître PAVLOV ne modifiait pas la tachycardie induite par la préparation thyroïdienne donnée à un chien dans son alimentation. ROHRER fut le premier à démontrer « in vitro » que la consommation d'oxygène de tissu hâché d'animal nourri de thyroïde, était supérieure à celle de tissus d'animaux normaux. Un peu plus tard, FOSTER montra que la consommation d'oxygène de muscle isolé d'animaux thyroïdectomisés est inférieure à la normale. Depuis lors, il a été établi que les cœurs ou les oreillettes d'animaux thyroxinisés, après isolement, continuent à se contracter à un rythme anormal et à consommer une quantité excessive d'oxygène. L'oxydation est accélérée de façon similaire dans les muscles striés, le foie, et les reins de mammifères, ainsi que dans le sang des alligators ayant reçu au préalable de la thyroxine, alors que l'oxydation est réduite dans les mêmes matériaux d'animaux thyroïdectomisés. PRIESTLEY, MARKOWITZ et MANN ont montré que le cœur d'un petit chien, transplanté corporellement dans le cou d'un chien plus grand, ayant reçu de la thyroxine commençait à battre à un rytme anormalement rapide dans les 24 h suivant la transplantation et ce jusqu'à ce qu'il cessât totalement de battre (au bout de quelques jours). MARKOWITZ et YATER ont trouvé que la thyroxine agissait sur les cultures de tissu de muscle cardiaque d'embryon de poulets âgés de deux jours, apparemment avant que tout élément nerveux ne soit formé. Dans aucune de ces expériences, il ne fut prouvé de façon concluante que l'hormone thyroïdienne agissait elle-même directement sur les cellules tissulaires. DAVIS et HASTINGS reconnaissant que chez l'animal entier, la thyroxine n'agissait qu'après une longue période de latence, maintenaient viables pendant longtemps des cœurs de grenouilles conditionnées et des fragments de cœurs de limules (avec et sans cellules ganglionnaires) dans un milieu contenant de la thyroxine. Dans ces conditions, après plusieurs heures, la consommation d'oxygène augmentait résolument, évidence indubitable que la thyroxine agissait directement sur les mécanismes oxydatifs cellulaires, auxquels elle parvenait vraisemblablement par la circulation sanguine. Le système oxydatif cellulaire touché n'est pas connu avec certitude, mais il ne s'agit probablement pas du cycle glycogène — acide lactique. Le tissu thyroïdien paraît ne pas être seul responsable de l'action calorigénique de la thyroxine, en effet, cette hormone semble déprimer l'oxydation dans la glande thyroïde isolée. Ceci peut avoir une relation significative avec l'observation selon laquelle l'administration de thyroxine à des animaux normaux cause une involution ou l'atrophie de la thyroïde (feed-back).

Bien que la thyroïde semble agir essentiellement en accélérant quelques systèmes oxydatifs des cellules tissulaires, la nature de sa stimulation est particulière. Les pulsations et le débit

sanguin sont plus augmentés par la thyroïde que par de fortes doses de dinitrophénol ou de dinitrocrésol qui ont la propriété d'augmenter la consommation d'oxygène de la même façon ; après thyroïdectomie totale, le débit cardiaque chute davantage et plus rapidement que le métabolisme basal ; l'augmentation du taux de circulation est plus grande par rapport à la consommation d'oxygène dans l'hyperthyroïdie que pendant le travail musculaire. Les hyperthyroïdiens ainsi que les animaux ayant reçu de la thyroïde ou de la thyroxine semblent utiliser le taux métabolique hors de toute proportion. Ceci peut être dû en partie à une plus grande activité musculaire et en partie à un certain type d'inefficacité : les travaux musculaires semblent coûter aux hyperthyroïdiens plus qu'aux individus normaux. L'énergie dépensée pour un travail musculaire donné est en gros proportionnelle au métabolisme basal. Dans la leucémie, d'autre part, où le métabolisme basal est aussi élevé, le travail peut être accompli au même coût calorique que normalement. Une inefficacité similaire a été démontrée chez les animaux qui ont reçu de la thyroxine.

On a crédité la thyroïde d'influence particulière sur le métabolisme des glucides parce que dans l'hyperthyroïdie, une hyperglycémie excessive suit habituellement l'administration de glucides, une hyperglycémie postprandiale est commune, et une glycosurie alimentaire est souvent rencontrée. En dépit de ces faits, l'étude des échanges respiratoires, après administration de glucose, indique que l'hyperthyroïdien oxyde les sucres aussi vite, et même plus vite que le sujet normal. Les quotients respiratoires dans les conditions postprandiales et après ingestion de glucides, tombent dans des limites normales. L'hyperglycémie alimentaire est due, en partie du moins, à une rapide absorption des sucres dans l'intestin. Dans le myxoedème, ou suite à la thyroïdectomie, on ne peut détecter de désordres caractéristiques du métabolisme des glucides.

BENEDICT et RIOT ont inclus des « malades de la thyroïde » aux individus normaux à partir desquels ils ont déduit la formule reliant la perspiration imperceptible au métabolisme basal, d'autres observateurs ont trouvé, que les « malades de la thyroïde » s'écartaient nettement de la règle normale. Un groupe de « crétins », examinés par SODERSTROM et DU BOIS, éliminaient par perspiration moins d'eau que la quantité normalement proportionnelle à la chaleur produite. Un phénomène similaire a été noté par GILLIGAN et EDSALL chez des malades rendus myxoedémateux par thyroïdectomie. Inversement, chez les hyperthyroïdiens, CSIKE, SZEL et JORES ont rapporté des pertes inhabituelles d'eau par la transpiration. Naturellement, on ne peut certifier que de cet excès d'eau perdu n'était pas déduit la sueur sensible, mais en pratique on mesure le métabolisme basal par utilisation de la transpiration insensible, cela fait une légère différence :

— soit l'eau perdue par la peau sous forme de transpiration insensible,

— soit la sueur sensible, aussi longtemps que cette dernière ne pourra être détectée ou mise en évidence avec certitude. JORES a proposé que la transpiration soit inhibée par l'atropine qui semble ne pas avoir d'effet direct sur la transpiration sensible.

La nature chimique de l'hormone thyroïdienne et de ses dérivés multiples est discutée, notamment l'identification de l'hormone native à la thyroxine. La thyroxine est presque ou entièrement inactive per os, tandis que la glande thyroïde fraîche ou sèche et la thyroglobuline administrées par la même voie guérissent le myxoedème et augmentent le métabolisme basal des animaux normaux. PALMER et LELAND, faisant des essais sur des animaux normaux, ont conclu également que l'activité des glandes normales ou pathologiques était proportionnelle et entièrement dépendante de la thyroxine qu'elles contenaient. MEANS, SALTER et THOMPSON et leurs associés ont prouvé par leurs essais sur les sujets myxoedémateux que l'effet calorigénique de la glande thyroïde sèche, de la thyroglobuline et d'un polypeptide dérivé de celle-ci, était proportionnel à l'iode total organique qu'ils contenaient et ceci, même si une grande quantité d'iode total organique consistait en produit inerte une fois la protéine hydrolysée (diiodotyrosine). Des expériences plus récentes effectuées chez les hommes normaux par LERMAN et SALTER, et chez les animaux par PALMER et LELAND, ont montré que l'activité calorigénique est proportionnelle seulement à la thyroxine.

Au même moment, THOMPSON, TAYLOR et DICKIE ont trouvé que chauffer de la thyroïde sèche avec un alcali réduisait son pouvoir actif, chez les myxoedémateux, jusqu'au point prévu si seule la fraction thyroxine était active. Finalement SALTER a réussi à produire un matériel calorigénique qui guérit le myxoedème, mais ne contient pas de thyroxine, en incorporant de l'iode dans des protéines. Ceci confirme les premières observations de ABELIN, REINEKE, WILLIAMSON et TURNER qui ajoutaient de l'iode pulvérisé au lait écrémé ou à des solutions de caséine alcalinisées par du bicarbonate de sodium, et incubaient les mélanges à 37°. Ces préparations étaient testées pour leur activité calorigénique sur des cobayes et des têtards. Par les deux méthodes, on a trouvé que les préparations arrivaient à un rendement maximum quand elles contenaient deux atomes d'iode par molécule de tyrosine.

Après extraction efficace de la thyroïde et chez les malades présentant un myxoedème congénital ou acquis, le métabolisme basal est habituellement 20 % et même 35 à 45 % en-dessous de la moyenne normale. (Cette variation peut être imputée aux déséquilibres nutritifs et à leurs complications qui accompagnent fréquemment le myxoedème ou le crétinisme chez l'homme. La réduction du métabolisme qui suit la thyroïdectomie chez les animaux est quantitativement plus constante et reproductible, et en même temps plus importante que celle observée chez l'homme présentant un état clinique bénin ou chez les malades soumis à une thyroïdectomie totale). Dans ces conditions aussi, le méta-

bolisme basal paraît être moins variable que normalement. Sa réduction après thyroïdectomie totale ou après retrait de la thyroïde dans le myxoedème n'est pas brusque mais progressive, s'étalant sur une période de 40 à 60 jours ou plus. Les produits actifs de la glande thyroïde, donnés à des sujets en état d' « athyroïdie complète », ont un effet plus ou moins quantitativement prévisible sur l'ensemble des symptômes et du métabolisme basal.

MEANS et SALTER ont suggéré que l'effet des préparations thyroïdiennes était directement proportionnel au degré de réduction du métabolisme : plus le métabolisme est bas, plus il sera augmenté par une dose donnée de thyroïde.

Ce qui n'est pas soutenu par KENDALL qui disait que le métabolisme basal d'un adulte était augmenté d'environ 1 % par 0,3 à 0,5 mg de thyroxine et que la dose requise pour augmenter le métabolisme basal d'un myxoedémateux au point désiré, devrait être estimée sur cette base.

En réexaminant le sujet, WINKLER, CRISCUOLO et LAVIETES ont trouvé que la dose de thyroïde requise pour neutraliser les signes cliniques de l'hypothyroïdie et pour restaurer le métabolisme du myxoedémateux est quasi constante. L'administration de 2 à 3 grains (0,13 à 0,20 g) de thyroïde USP séchée à un adulte dans ces conditions peut normalement abolir les symptômes et restaurer le métabolisme basal quel que soit son niveau initial. En fait, cet effet quantitatif des préparations thyroïdiennes est un des critères les plus valables de la précision du diagnostic de myxoedème. Le défaut de sa détection peut être probablement attribué à deux facteurs : le premier est la variabilité du métabolisme basal initial, qui est probablement à rapprocher des conditions complicatives associées qui normalement augmentent le métabolisme et ont tendance à disparaître lors de l'amélioration du myxoedème, le myxoedémateux présentant le métabolisme le plus élevé semble avoir relativement besoin de plus de thyroïde que le malade qui a un métabolisme fortement réduit ; le deuxième facteur est l'application erronée du diagnostic de myxoedème à des malades qui ont un hypométabolisme modéré dû à diverses causes, de tels sujets sont souvent particulièrement résistants aux effets des préparations thyroïdiennes.

Le sujet normal semble être moins sensible à l'action de la thyroïde. MEYER et WERTZ ont montré que dans ses réactions aux préparations thyroïdiennes, le Rat thyroïdectomisé est plus sensible que le Rat normal. KROGH et LINDBERG, LELAND et PALMER ont trouvé que, dans certaines limites, l'augmentation du métabolisme basal d'animaux normaux est proportionnelle à la dose de thyroïde administrée. Mais il est difficile d'atteindre par augmentation du métabolisme un point au-dessus du taux normal, ce qui indique que la loi du feed-back régit la réaction à la thyroïde.

MEANS et LERMAN affirment que la condition du myxoedème qu'ils identifient à l'annulation complète de l'activité thyroïdienne peut être mise en évidence ; mais que des degrés moindres de déficience thyroïdienne ne sont pas détectables. THURMON et

THOMPSON admettent que l'hypothyroïdie peut manquer de myxoedème. Pour distinguer ces cas, ils recommandent le « test thérapeutique » à la thyroïde. Les critères sur lesquels ils se basent ne sont cependant pas entièrement dignes de confiance : l'élévation du métabolisme basal peut être induite par la thyroïde chez des sujets qui n'ont pas de déficience thyroïdienne, l'amélioration des symptômes est tout à fait subjective à évaluer. On peut avoir recours à l'étude parallèle de la concentration du cholestérol, de l'iode et du magnésium non filtrable sérique.

Selon les points de vue les plus modernes, la toxicose thyroïdienne (terme qui sera utilisé pour inclure toutes les conditions de l'hyperthyroïdie spontanée) peut être considérée non pas comme une maladie primitive de la thyroïde, mais comme une condition dans laquelle pour plusieurs raisons plus ou moins obscures, la thyroïde produit elle-même plus d'hormone que normalement. Ceci accélère les processus oxydatifs dans le corps, et entraîne une élévation du métabolisme basal jusqu'à un point extrême parfois, pouvant atteindre 100 % ou plus au-dessus de la moyenne normale. Cela sert pour une mesure précise et objective de la sévérité de la maladie, à moins qu'il ne soit modifié par quelque complication, un dépérissement s'ensuit habituellement en dépit d'un appétit élevé, mais il peut être mitigé ou prévenu par le repos et une nourriture forcée si le cas n'est pas trop sévère. La maladie atteint les femmes beaucoup plus souvent que les hommes et, apparemment, plus fréquemment le jeune adulte ou le climatérique.

Son évolution est habituellement marquée par des poussées et des rémissions et occasionnellement devient rapidement fatale d'elle-même. Elle est généralement accompagnée d'une hypertrophie et toujours d'une hyperplasie de la glande thyroïde. Quoique les désordres métaboliques puissent être reproduits de façon fidèle par administration de thyroxine ou autres produits thyroïdiens actifs, certaines manifestations de la maladie, notamment l'exophtalmie, ne peuvent pas l'être. De même, ces manifestations ne sont pas abolies par thyroïdectomie, méthode thérapeutique encore la plus généralement acceptée. Si on enlève suffisamment de tissu glandulaire, les anomalies métaboliques et la plupart des signes et symptômes de la maladie disparaissent. Ils peuvent être temporairement soulagés ou éliminés par administration d'iode. Pour cette raison, l'iode est maintenant généralement employé avant toute intervention.

Le procédé standard consiste à administrer de l'iode jusqu'à ce que le métabolisme basal, mesuré à des intervalles fréquents, ait atteint un niveau minimum. Ceci arrive généralement après une à deux semaines, mais parfois plus tard. A ce moment, l'opération peut être faite avec le minimum de risques.

PLUMMER et BOOTHBY, MEANS et ses associés, et d'autres encore, qui employèrent l'iode en traitement pré-opératoire, trouvaient que la réduction du métabolisme basal induite par l'iode

était habituellement non durable. Son action, pensait-on, était transitoire et les malades devenaient « réfractaires » à l'iode.

Néanmoins, d'autres auteurs ont rapporté une réduction prolongée du métabolisme basal avec atténuation des signes de thyroïdotoxicose sous traitement continu à l'iode. Avec des expériences approfondies, l'hypothèse de l'apparition d'un état réfractaire à l'iode a été ébranlée par l'observation répétée suivante : le retrait de la drogue à un moment où le métabolisme basal s'est élevé indépendamment d'elle est suivi par une élévation régulière, souvent accélérée et parfois alarmante, qui régresse quand l'administration d'iode est reprise. L'iode n'a pas d'effet sur le métabolisme basal des sujets normaux, et ne modifie pas la réaction du sujet à l'administration de thyroïde.

La destruction de la glande par les rayons X a aussi été employée pour le traitement de la thyroïdotoxicose. Bien que des résultats hautement favorables aient été proclamés pour cette modalité de traitement, on la considère généralement de façon moins conséquente et moins efficace que l'ablation.

Récemment, on a découvert que certains composés soufrés favorisaient l'hypertrophie et l'hyperplasie de la glande thyroïde et réduisaient son activité.

Les composés les plus étudiés sont la thiourée et le thiouracile. Ils semblent inactiver la glande thyroïde par blocage de la formation de diiodotyrosine et de thyroxine. Leur effet goîtrogénique (celui de la thiourée et du thiouracile) semble être un cas spécial de l'influence de la déficience en iode. A l'aide de ces drogues, il est possible de modifier l'hyperthyroïdie et même de réduire le métabolisme basal à des taux myxoedémateux. Leur action semble complètement réversible. On les a recommandées pour le traitement pré-opératoire de l'hyperthyroïdie et pour le traitement plus prolongé de cas compliqués ou bénins.

Par la mesure du métabolisme basal, il est possible de différencier l'hyperthyroïdie des adénomes bénins de la thyroïde ou des goîtres colloïdes survenant chez les individus nerveux, dans des conditions conues sous le nom d'action désordonnée du cœur « syndrôme de l'effort », « déséquilibre automatique »... Dans ces désordres qui peuvent souvent être confondus avec la thyréotoxicose, le métabolisme basal est normal. L'hypermétabolisme n'est cependant pas pathognomonique d'hyperthyroïdie et ne peut être utilisé comme seul critère de diagnostic à l'exclusion d'autres signes cliniques ou métaboliques. Fréquemment sont rencontrés des malades avec un hypermétabolisme et des désordres circulatoires hautement suggestifs d'hyperthyroïdie, qui répondent à l'iode ou à la thyroïdectomie, en supposant que ce soit tout. En fait, un myxoedème indiscutable a été observé après cette opération, bien que le métabolisme soit encore supérieur ou égal au taux normal. De tels malades présentent habituellement des anomalies : fréquemment pas de perte de poids en dépit de leur métabolisme élevé, souvent obèses ; l'hypertension est commune et certains présentent un diabète. Les lipides sériques

sont habituellement supérieurs ou égaux aux limites supérieures du taux normal ; l'iode peut être quelque peu élevé, mais pas autant que dans l'hyperthyroïdie vraie.

De même, quoique la mesure du métabolisme basal soit le meilleur moyen de distinguer l'obésité du myxoedème, et le meilleur index d'efficacité du traitement dans le passé, la seule présence d'un métabolisme basal bas ne permet pas d'établir le diagnostic d'hypothyroïdie, ni de garantir l'administration indiscriminée de thyroïde. La résistance de quelques malades avec hypométabolisme à l'action de la thyroïde est fréquemment citée de façon erronée comme une hypothyroïdie évidente. On a déjà noté que le myxoedémateux semble être plus sensible que le sujet normal aux propriétés calorigéniques des préparations de thyroïde. L'investigation d'une série de malades à métabolisme basal bas a révélé trois types de réactions à l'administration de thyroïde sèche :

a) Dans une certaine proportion, des doses modérées augmentent le métabolisme basal et provoquent le syndrôme d'hyperthyroïdie avant que le métabolisme basal n'ait augmenté jusqu'au niveau auquel de tels syndrômes peuvent normalement être prévus.

b) Dans un autre groupe, de très grandes doses (3 à 5 grains de thyroïde USP) ont peu ou pas d'effets soit sur l'état subjectif, soit sur le métabolisme basal.

c) Dans le troisième groupe, la thyroïde augmente en premier le métabolisme de base avec ou sans syndrôme, mais après administration poursuivie de la drogue, le métabolisme rechute à son niveau initial bas. (Ces sujets développent apparemment une « tolérance » aux produits thyroïdiens ou un pouvoir d'en disposer. Pour induire une augmentation comparable du métabolisme basal, les mêmes personnes demandent de plus fortes doses de thyroxine en intra-veineuse que les personnes normales).

On ne peut assurer que le but du traitement du myxoedème soit de restaurer le métabolisme basal à une norme quelconque exacte sans considérer le sens subjectif de bien-être du malade. THOMPSON et THOMPSON ont rapporté que certains myxoedémateux développent des syndrômes d'hyperthyroïdie bien définis quand leur métabolisme basal est forcé jusqu'à la normale, et se portent bien mieux s'il reste à plus de 10 % en-dessous. Ils ont suggéré tout à fait raisonnablement que de tels sujets appartiennent aux groupes de personnes qui ont un taux métabolique inhérent subnormal.

On doit donc insister sur le fait que le traitement spécifique de l'hyperthyroïdie soit par l'iode, soit par l'ablation, soit par le repos ne doit pas nous faire oublier le traitement palliatif symptomatique. Le dépérissement qui résulte des demandes anormales en production d'énergie peut être allégé ou prévenu par des régimes riches en calories et du repos. Le caractère du régime est moins important que sa valeur combustible, bien que les régimes pauvres en protéines soient contre-indiqués, à cause de

la difficulté de maintenir l'équilibre azote.

L'ingestion de fortes doses de corps thyroïde doit être proscrite chez les obèses, sauf en cas exceptionnel d'insuffisance thyroïdienne. Le myxoedème n'est pas une véritable obésité et est justiciable du traitement thyroïdien. Etant donné que les extraits thyroïdiens rendent, à long terme, les obésités extrêmement difficiles à réduire, le diagnostic du myxoedème et le traitement thyroïdien doivent reposer sur des bases solides : mauvais captage de l'iode, abaissement bien mesuré du métabolisme basal, hypercholestérolémie, réflexogramme allongé.

b) **Action du Basdène (benzyl-6-thio-2-uracile) sur le métabolisme basal du Rat.**

Nous avons administré le Basdène mélangé au totaliment tous deux finement pulvérisés, par voie buccale, à la dose de 30 mg/ kg/24 h.

L'expérience a porté sur une série de quatre Rats blancs normaux soumis à une alimentation normale représentée par les provendes commerciales, et a été poursuivie pendant six semaines.

Les déterminations du métabolisme de base sont faites une fois par semaine toujours en respectant les conditions fondamentales.

Les résultats obtenus sont reportés dans le Tableau VII et représentés graphiquement sur la figure 9.

TABLEAU VII. — Action d'un antithyroïdien de synthèse (Basdène 30 mg/ Kg/24 h) sur le métabolisme basal (Cal/Kg/ 24 h) du Rat (chaque donnée est la moyenne calculée à partir de quatre Rats).

Temps en jours	Métabolisme Basal
0	125,5
7	102,5
14	96
21	105
28	115
35	95,5
41	105

L'examen des résultats ci-dessus confirme bien l'action du Basdène, antithyroïdien de synthèse, qui agit par inhibition de la synthèse de l'hormone thyroïdienne (au niveau de l'oxydation des iodures en iode). Chez l'animal normal, les antithyroïdiens déterminent l'apparition de symptômes d'hypothyroïdie dont l'un des premiers décelables est la baisse du métabolisme de base. Une analyse attentive des troubles nutritifs montre que toutes les grandes fonctions physiologiques sont déprimées : la circulation et la respiration sont ralenties ; la température du corps est inférieure à la normale. L'excrétion azotée est diminuée et la tolérance pour les glucides est augmentée.

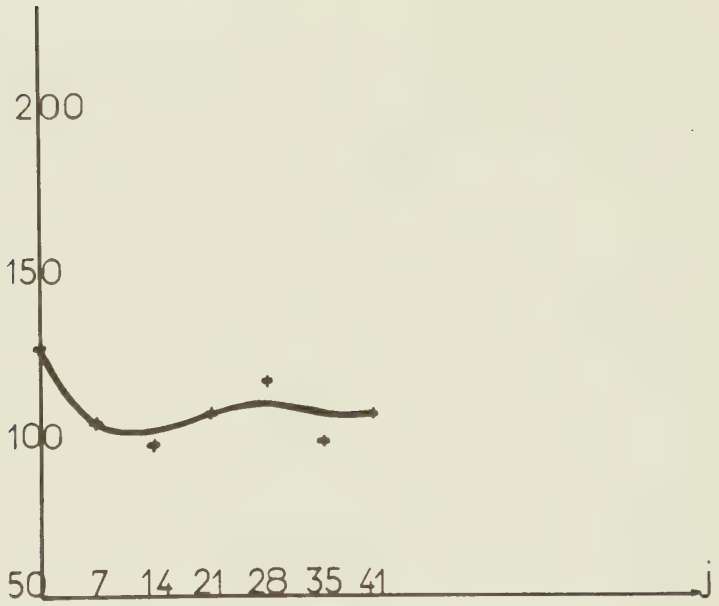


FIGURE 9. — Représentation graphique des variations du Métabolisme Basal (Cal/Kg/24 h) chez le Rat recevant 30 mg/Kg/24 h de Basdène.

Les combustions sont ralenties et dans certaines formes frustes d'hypothyroïdie, la mesure du métabolisme basal est d'un secours précieux pour l'établissement du diagnostic. Dans l'expérience présente, le métabolisme basal présente une diminution comme prévue de façon assez rapide et puis se maintient autour d'une valeur de 16 % inférieure au métabolisme basal initial. Là aussi, il semble y avoir adaptation de la part des animaux mais assez peu, vue la dose de Basdène.

c) **Action d'une Amphétamine (Ortédrine) sur le métabolisme basal du Rat.**

Nous avons injecté par voie intra-péritonéale une solution d'amphétamine (en l'occurrence de l'Ortédrine ou phényl-1-amino-2-propane à 1 p. mille (1 mg/kg) et à 2 p. mille à une série de quatre Rats normaux. Puis nous avons aussitôt déterminé leur métabolisme basal.

Pour éviter l'influence de tous facteurs individuels, nous avons déterminé auparavant le métabolisme basal initial de chaque Rat afin de pouvoir vraiment comparer les effets de l'amphétamine sur la dépense de fond du Rat.

Toutes ces déterminations ont été faites en respectant scrupuleusement les conditions fondamentales.

Les résultats de ces expériences sont reportés dans le Tableau n° VIII.

TABLEAU VIII. — Action de l'Ortédrine sur le Métabolisme Basal (Cal/Kg/24 h) du Rat.

Métabolisme basal initial	Métabolisme basal après injection d'Ortédrine	
	1 mg/kg	2 mg/kg
115	126	149
124	135	162
128	133	135
102	118	151
Valeurs moyennes		
117	128	149

Les résultats ci-dessus nous montrent une augmentation du métabolisme de base de 9,4 % en moyene pour la dose de 1 mg/kg et de + 27,3 % en moyenne pour la dose de 2 mg/kg. Ce qui était prévisible puisque les amphétamines sont des sympathomimétiques indirects et des psychostimulants dont l'action positive sur le métabolisme basal est bien connue.

Il est à noter que pour la plus petite dose, il n'y a aucune agitation chez les animaux et que la détermination du métabolisme basal est donc beaucoup plus sensible que le critère d'agitation. Tandis qu'à dose plus forte, il n'y a pas proportionnalité entre dose et effet sur le métabolisme basal et de plus, les Rats présentent une agitation stéréotypée de la tête qui fait intervenir le facteur musculaire, ce qui rend nulle la mesure de la dépense de fond qui, par définition, requiert le repos, les deux autres conditions fondamentales étant respectées.

Par cette méthode de mesure du métabolisme basal qu'est la calorimétrie directe, nous sommes donc limités par le facteur musculaire tout comme dans la méthode gazométrique de mesure du métabolisme basal de LANZA, ainsi que dans toutes les autres méthodes de mesure du métabolisme basal.

d) **Action de l'acide acétylsalicylique sur le métabolisme basal du Rat.**

Nous avons choisi pour cette série d'expériences comme voie d'administration la voie intra-péritonéale, l'expérimentation a porté sur quatre Rats normaux.

Pour favoriser la dissolution de l'acide acétylsalicylique dans l'eau, nous l'avons administré sous forme d'acétylsalicylate d'arginine (l'arginine étant un amino-acide fortement aminé que nous avons préféré à la lysine autre amino-acide diaminé) dans les proportions de 1 mole d'Aspirine pour une mole d'arginine ; ou

simplement sous forme d'acétylsalicylate de sodium réalisée extemporanément en ajoutant à l'aspirine la quantité minima de bicarbonate de sodium pour sa dissolution.

Une première série d'expériences a donc été menée avec une solution d'acétylsalicylate d'arginine à 0,2 p. mille et 0,1 p. mille qui ne contiennent en fait respectivement que 0,1 et 0,05 g d'Aspirine/kg de poids.

Une deuxième série d'expériences a été faite avec de l' « aspirine-bicarbonate de sodium » préparée extemporanément pour favoriser la dissolution de l'aspirine à la dose de 0,05 g d'aspirine/kg de poids, la forme active est donc l'acétylsalicylate de sodium.

Les résultats de nos expériences sont reportés dans le Tableau n° IX.

TABLEAU IX. — Action de l'acide acétylsalicylique sur le Métabolisme basal du Rat (en Cal/Kg/24 h) (chaque donnée est la moyenne calculée à partir de quatre Rats).

Produit injecté	Doses en g/kg	Métabolisme basal en Cal/kg/24 h		
		Initial	1 h après	6 h après
Acétylsalicylate d'arginine	0,2	124,5	159	
	0,1	111	132	
	0,1	122,5		138
Acétylsalicylate de sodium	0,1	122,5	135	
	0,1	100		130
Arginine seule	0,1	117	118	

L'examen des résultats ci-dessus nous montre une augmentation du métabolisme basal de + 28 % avec la solution à 0,2 p. mille d'acétylsalicylate d'arginine, tandis qu'avec la solution à 0,1 p. mille nous avons obtenu une augmentation de + 19 %.

Nous constatons une certaine proportionnalité entre doses et effets sur le métabolisme de base, car l'aspirine agit comme un « cortisone-like » ou mieux comme un « ACTH producing substances » et augmente fortement la dépense de fond.

Il est bon de rappeler que, pour éviter l'influence de tous facteurs individuels, nous avons déterminé le métabolisme basal initial de chaque Rat avant de procéder aux injections et aussitôt après nous avons refait la mesure. Toutes ces déterminations ont été faites en respectant scrupuleusement les conditions fondamentales.

Nous avons poursuivi ces expériences dans le temps et nous nous sommes aperçus alors que la durée d'action se prolonge sur plus de 6 heures et même que cette action sur le métabolisme basal entre autres ne se fait qu'après un certain temps de latence, car par voie parentérale, la concentration maximale en salicylé n'est atteinte qu'au bout de 30 à 40 minutes.

Avec la deuxième série d'expériences, nous avons obtenu une augmentation du métabolisme basal de + 10 %, ce qui tend à prouver que l'Aspirine seule est la cause d'une telle action sur le métabolisme basal.

Ce qui semble être confirmé par la mesure du métabolisme basal effectuée, après injection intra-péritonéale d'une solution à 0,1 g d'arginine/kg de poids, et avec laquelle nous n'avons obtenu aucune variation.

Ainsi donc, l'action anti-inflammatoire des salicylés est-elle connue depuis fort longtemps (1876), de même que ses actions antiseptique et antipyrétique (cette dernière par action directe au niveau du centre thermo-régulateur hypothalamique). L'action analgésique de l'Aspirine ne se reflète pas dans la détermination du métabolisme de base, celle-ci met plutôt en évidence l'action stimulante respiratoire par action centrale directe ainsi que la stimulation des glandes endocrines et probablement l'excitation de l'hypophyse avec hypersécrétion secondaire de cortisone ; ce qui explique l'augmentation du métabolisme basal au cours de nos expérimentations avec l'acétylsalicylate d'arginine et l'acétylsalicylate de sodium.

Il est bon de rappeler que l'acide acétylsalicylique est hydrolisé dans l'organisme en acide salicylique et en acide acétique. Ainsi, retrouve-t-on les actions générales des salicylés et l'élimination relativement rapide de l'organisme sous formes de glycuronides, d'acide gentisique... Mais que nous mettons en évidence une action durable sur le métabolisme basal six heures après l'injection.

e) **Action de la glucosamine sur le métabolisme basal du Rat.**

La glucosamine ou amino-2-glocuse est très répandue dans la nature. Cette hexosamine existe soit à l'état libre, soit sous formes de dérivés méthylés, soit incorporée dans les nucléotides conjugés, soit entrant dans la constitution des molécules complexes : glucoprotéines (acide neuraminique), polyholosides, mucopolysaccharides (héparine), substances d'une très grande importance biologique.

De précédents travaux faits au laboratoire de chimie, J.-M. TEBOUL en particulier, a mis en évidence l'action lipotrope de la glocosamine jusqu'à la dose de 500 mg/kg/24 h ; cette action s'annule par augmentation de la dose au voisinage de 1.000 mg/kg/24 h. Le même auteur signale l'action hyperglobulinisante de cet aminoglucide. Nous avons retenu de ce même travail la mise en évidence de l'action anorexigène de la glucosamine. En effet, chez le lapin, on observe une baisse sensible de la quantité de nourriture ingérée par l'animal accompagnée d'une baisse sensible de la glycémie initiale. Il nous a donc paru intéressant d'étudier l'action

de la glucosamine sur le métabolisme basal du Rat, ces recherches pouvant être de nature à préciser le mécanisme de cette action anorexigène. Les résultats de nos travaux sont reportés dans le Tableau n° X et sur la figure n° 10.

L'expérimentation a duré quatre semaines et a porté sur quatre Rats normaux, à raison d'une dose de 500 mg/kg/24 h. Les animaux sont soumis à une alimentation normale et équilibrée représentée par les provendes commerciales.

Les déterminations du métabolisme basal sont faites chaque semaine pour chaque animal en respectant toujours les conditions d'un jeûne préalable de 24 heures, l'animal étant maintenu au repos et à la neutralité thermique.

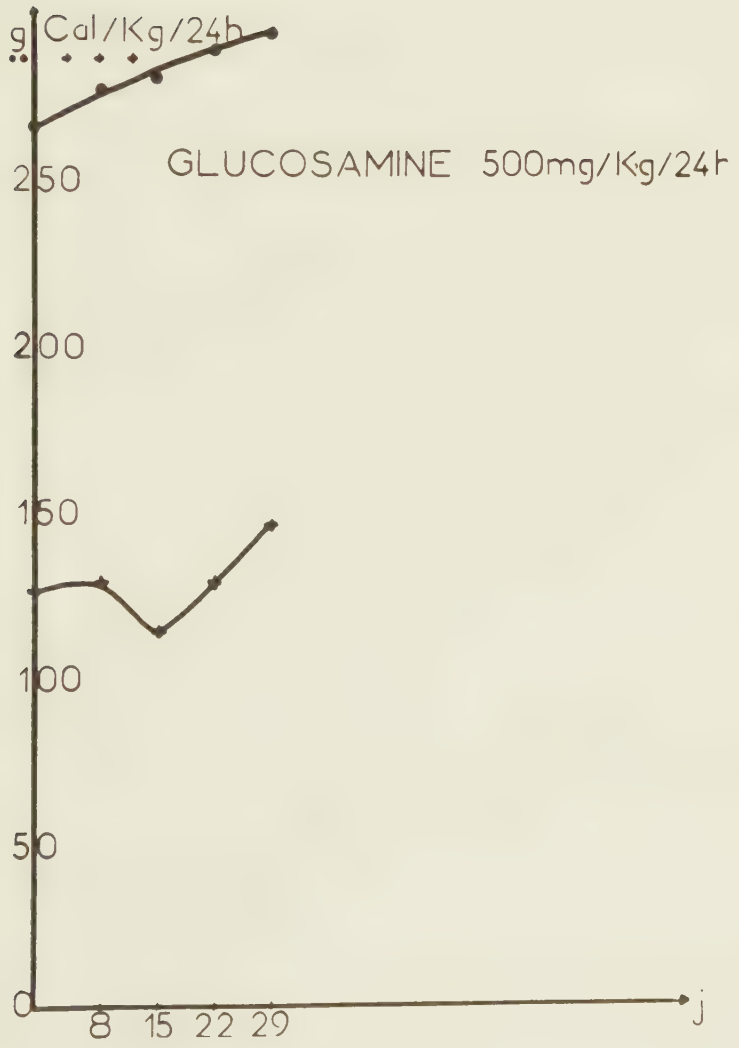
TABLEAU X. — Variations du Métabolisme Basal (en Cal/Kg/24 h) chez le Rat recevant 500 mg/kg/24 h de glucosamine (chaque donnée est la moyenne calculée à partir de quatre Rats.

Temps en jours	Métabolisme basal
0	124,5
8	128
15	113
22	128
29	145,2

L'examen des résultats ci-dessus montre une augmentation finale du métabolisme basal de 17 %, après avoir accusé une baisse à la deuxième semaine. La baisse ainsi constatée paraît en accord avec une éventuelle action anorexigène qui se manifeste ainsi pendant la première période de l'expérience. Par la suite, l'animal normal paraît s'adapter à l'administration prolongée de l'amino-glucide au point que l'on puisse même observer une inversion de son effet, ce qui est traduit par une sensible augmentation de la dépense de fond en fin d'expérience. Il n'est pas sans intérêt de rapprocher cette inversion de celle constatée par TEBOUL en ce qui concerne l'action lipotrope. On pourrait ainsi envisager d'expliquer le mécanisme d'action anorexigène de la glucosamine en supposant que grâce à son action lipotrope, la glucosamine favorise préférentiellement la combustion des lipides, car les lipides possèdent le plus grand pouvoir calorifique.

Ces derniers résultats sont de nature à souligner que la détermination précise du métabolisme de base peut conduire à interpréter de façon plus précise les recherches entreprises dans le cadre des actions multiples d'un même médicament.

FIGURE 10. — Action de la glucosamine 500 mg/kg/24 h sur le Métabolisme Basal du Rat en Cal/Kg/24 h.



CONCLUSIONS GENERALES

Nous avons appliqué une technique personnelle de mesures du métabolisme de base par calorimétrie directe chez le Rat à une étude d'orientation destinée à montrer son intérêt sur le plan pharmacodynamique.

Nos recherches ont porté sur :

la poudre thyroïde lyophilisée
le Basdène
une amphétamine
l'Aspirine
la glucosamine.

En ce qui concerne la poudre de thyroïde et le Basdène, nos résultats confirment leur action respective sur le métabolisme de base, se traduisant par une nette élévation pour le premier et une diminution sensible pour le second.

L'étude des amphétamines nous a conduit à observer une augmentation de la dépense de fond en accord avec les propriétés sympathomimémtiques des médicaments de ce groupe.

Les résultats que nous avons obtenus avec l'Aspirine sont en accord avec l'action « cortisone-like » de ce très banal médicament dont nous avons mis en évidence son action sur la dépense de fond qui se trouve être nettement augmentée.

Enfin, les variations observées sur le métabolisme de base au cours de l'administration prolongée de la glucosamine apporte une contribution à l'interprétation de son action anorexigène mise antérieurement en évidence.

Les expériences que nous avons réalisées ne portent que sur un nombre restreint d'animaux. Cependant en les réalisant, nous pensons avoir atteint le but que nous nous proposions et qui se limitait à mettre en évidence l'intérêt de la détermination du métabolisme de base par calorimétrie directe selon une technique fidèle et précise comme un test intéressant dans l'étude des médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASTWOOD E.B. : *Treatment of Hyperthyroidism with Thiourea and Thiouracil.* J. Am. Med. Ass., 1943, *122,* 78.
2. ASTWOOD E.B., SULLIVAN J., BISSELL A., and TYSLOWITZ R. : *Action of certain sulfonamides and of thiourea upon the function of the thyroid gland of the Rat.* Endocrinol., 1943, *32,* 210.
3. BELASCO I.J., and MURLIN J.R. : *The effect of thyroxin and thyrotropic hormon on the basal metabolism and thyroid tissue respiration of Rats at various ages.* Endocrinol., 1941, *28,* 145.
4. BOOTHBY W.M. : *The basal metabolic rate in hyperthyroidism.* J. Am. Med. Ass., *1921,* 57, 252.
5. BOOTHBY W. M., BUCKLEY O.B., and WILHELMJ C.M. : *The influence of work on the calorigenic action of thyroxine.* J. Physiol., 1932, *74,* 376.
6. DENIS W. and J.H. MEANS : *The influence of salicylate on metabolism in man.* J. Pharm. Exper. Therap., June 1916, *VIII,* n° 6.
7. EL OUACHI M. : *Thèse* Doc. Pharm. Marseille 1965, Lino Imp. 52 pages.
8. HOUSSAY B.A., and ARTUNDO A. : *Action de l'hypophyse et de la thyroïde sur le métabolisme basal.* Compt. rend. Soc. Biol., 1933, *114,* 79.
9. MAC KENZIE C.G., and MAC KENZIE J.B. : *Effect of sulfonamides and thiourea on the thyroid gland and basal metabolism.* Endocrinol., 1943, *32,* 185.
10. MEANS J.H., and LERMAN J. : *The action of Iodine in thyrotoxicosis with special reference to refractoriness.* J. Am. Med. Ass., 1935, *104,* 969.
11. MEYER A.B., and WERTZ A. : *The calorigenic efficiency of thyroid material in relation to thyroxine and to iodine content.* Endocrinol, 1939, *24,* 683.
12. REINEKE E.P., WILLIAMSON M.B., and TURNER C.W. : *The effect of progressive iodination on the thyroidal activity of iodinated casein.* J. Biol. Chem., 1942, *143,* 285.
13. TEBOUL J.M. : *Thèse* Doc. Pharm. Marseille 1970, Rosay, 70 pages.
14. THOMPSON W.O., THOMPSON P.K., TAYLOR S.G. III, and DICKIE L.F.N. : *Calorigenic action of single large doses of dessicated hog thyroid : comparison with action of thyroxine given orally and intraveinously.* Arch. Int. Med., 1934, *54,* 888.
15. THOMPSON W.O., THOMPSON P.K., TAYLOR S.G. III, NADLER S.B., and DICKIE L.F.N. : *The pharmacology of the thyroid in man.* J. Am. Med. Ass., 1935, *104,* 972.
16. THURMON F.M., and THOMPSON W.O. : *Low metabolism without myxedema.* Arch. Int. Med., 1930, *46,* 879.

TABLE DES MATIERES

page

I - **INTRODUCTION** 79

II - **RECHERCHES PERSONNELLES** 81

a) Action de la poudre lyophilisée de thyroïde sur le métabolisme basal du Rat 81

b) Action du Basdène (benzyl-6-thio-2-uracile) sur le métabolisme basal du Rat 91

c) Action d'une amphétamine (Ortédrine) 92

d) Action de l'acide acétylsalicylique (Aspirine) 93

e) Action de la glucosamine (amino-2-glucose) 95

III - **CONCLUSIONS GENERALES** 99

IV - **BIBLIOGRAPHIE** 101

IMPRIMERIE Y. BERTSCH
3, Boulevard du Petit Nice
13008 MARSEILLE